THESIS. LEIDEN. 1896.

DE GIFTIGHEID DER URINE

EN DE

LEER DER AUTO-INTOXICATIE.

A. A. Hijmans van den Bergh.

LANE
MEDICAL LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885

Gift
of Mr. William Wreden

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DE GIFTIGHEID DER URINE

EN DE

LEER DER AUTO-INTOXICATIE.

DE GIFTIGHEID DER URINE

EN DE

LEER DER AUTO-INTOXICATIE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

D^{R}. K. MARTIN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

voor de Faculteit der Geneeskunde te verdedigen

op DONDERDAG 21 MEI 1896, des namiddags te 4 uur,

DOOR

ALBERT ABRAHAM HIJMANS VAN DEN BERGH,

Arts.

GEBOREN TE ROTTERDAM.

LEIDEN — EDUARD IJDO.
1896.

DRUK VAN EDUARD IJDO. — LEIDEN.

Aan mijne Ouders.

Bij het eindigen van mijne Academische studiën, spreek ik mijn hartelijken dank uit aan de Hoogleeraren van de faculteit van Natuurwetenschappen te Gent en van de medische faculteit te Leiden, voor het onderricht, dat ik van hen heb genoten.

In het bijzonder geldt U mijn dank, Hooggeachte Promotor, Hooggeleerde Nolen. De bewijzen van toegenegenheid, die ik van U tijdens mijn verblijf te Leiden bij voortduring ondervond, de hulp, die Gij mij bij de samenstelling van dit proefschrift hebt verleend, en bovenal de lessen en aansporingen die ik van U, gedurende den tijd dien ik het voorrecht had Uw assistent te zijn, mocht ontvangen, zal ik mij steeds met dankbaarheid herinneren.

INLEIDING.

De leer der auto-intoxicatie is tegenwoordig aan de orde van den dag. Geen geneeskundig tijdschrift, geen boek bijna verschijnt, of er wordt daarin van haar gewag gemaakt. Tal van ziekelijke aandoeningen wier pathogenese nog kort geleden in het duister lag, worden door haar in hunne wording verklaard en begrepen. En de nieuwe inzichten door haar gegeven zijn zóó eenvoudig, zóó als van zelf sprekend, dat wel ieder beoefenaar onzer wetenschap zich tot haar moet aangetrokken gevoelen. Zoo is zelfs nu reeds het gevaar niet denkbeeldig, dat „auto-intoxicatie" weldra tot een machtwoord zal worden.

Hoewel de grondgedachte, dat n.l. verschillende ziekelijke afwijkingen te beschouwen zouden zijn als de gevolgen eener vergiftiging met in het zieke organisme zelf gevormde stoffen, hoewel die grondgedachte zeker bijna zoo oud is als de geneeskunde, tot een werkelijke leer is zij eerst sedert enkele jaren geworden. Het zijn de beroemde onderzoekingen van den genialen Bouchard, door hem neergelegd in zijne *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, die daartoe ongetwijfeld den grootsten stoot hebben gegeven. Door Bouchard toch is daarbij een methode aan de hand

gedaan, die op gemakkelijke wijze in staat zou stellen in eenig ziektegeval na te gaan, of er veel of weinig der in het lichaam gevormde toxische stoffen worden geëlimineerd. Aldus zou men zich dan ook een oordeel kunnen vormen over de hoeveelheid der in het lichaam teruggebleven toxines en dus ook over de intensiteit der auto-intoxicatie in eenig geval.

Bouchard heeft talrijke volgelingen gehad die op den ingeslagen weg hebben voortgearbeid. Bij een ontzettend groot aantal van ziektegevallen is reeds de toxiciteit der urine, waarop het volgens Bouchard aankomt, bepaald. En men is bij het lezen dier onderzoekingen inderdaad gedrongen tot de verklaring dat er verrassende uitkomsten zijn verkregen. Zoo is het dan ook begrijpelijk, dat de leer der auto-intoxicatie meer en meer ingang gevonden heeft en dat zij thans ter verklaring van den aard en het ontstaan van verschillende ziektetoestanden vrij algemeen wordt aanvaard.

Merkwaardig mag het wel heeten, dat terwijl de invloed van Bouchard's onderzoekingen bij dat jongste succès der auto-intoxicatieleer onmiskenbaar is, men tot nog toe aan de methode, door dien onderzoeker bij zijn arbeid toegepast, geen strenge kritiek heeft aangelegd.

Toch hangt van de juistheid der methode de juistheid der verkregen uitkomsten af. Wel hebben sommige onderzoekers er in algemeene termen op gewezen, dat op Bouchard's methode aanmerkingen te maken zijn, en hebben zelfs enkelen op bepaalde feilen, die er aan kleven zouden, de aandacht gevestigd, doch voor zoo ver mij bekend, is nog door niemand Bouchard's methode in alle bijzonder-

heden getoetst en daarna op haar waarde of onwaarde geschat.

Daarom heb ik, met het oog vooral op de ver strekkende conclusies van den arbeid van Bouchard en zijne talrijke volgelingen, op raad en onder leiding van Prof. Nolen, eene poging gewaagd om dat te doen.

De onderzoekingen die ik daartoe zelf ondernam, en de overwegingen waartoe deze en de studie der litteratuur over het onderwerp mij brachten, heb ik in de volgende bladzijden neergelegd. Van zelf werd ik er toe geleid, daarbij ook over de wetenschappelijke waarde der hedendaagsche auto-intoxicatie-theorie een gemotiveerde meening uit te spreken.

HOOFDSTUK I.

De theorie van Bouchard.

De vraag wat de oorzaak is van de verschijnselen, die men ziet optreden wanneer men urine brengt in de bloedbaan van een of ander dier, heeft talrijke onderzoekers bezig gehouden, en ten allen tijde hebben niet alleen de pathologen, maar ook de praktische medici met belangstelling naar het antwoord op die vraag uitgezien. En geen wonder: Immers de oplossing van dit probleem schijnt in de eerste plaats noodig om het merkwaardige complex van verschijnselen te verklaren, dat men gewoonlijk onder den naam van *uraemie* aanduidt. Zoodra men had opgemerkt, dat aan den eenen kant, daar waar uraemie optrad, in den regel was voorafgegaan een vermindering of zelfs een geheel ophouden der urine-secretie, terwijl aan den anderen kant de anurie, zoo deze eenige dagen had aangehouden, (en evenzoo de experimenteele anurie) meestal gevolgd werd door uraemische verschijnselen, lag het voor de hand deze aan een retentie van urine toe te schrijven. En als men zag dat urine-retentie verschijnselen teweegbracht, die aan vergiftiging deden denken, leek het a priori zeer waarschijnlijk, dat in de urine giftige bestanddeelen bevat zouden zijn. Zoo ging men aan het zoeken naar de „urinegiften", en trachtte men bovendien door het experiment uit te vorschen, of door de werking dier giften verschijnselen optraden als die, welke bij uraemie waargenomen werden. Door verschillende onder-

zoekers werd nu beurtelings elk der urine-bestanddeelen voor de vergiftigings-verschijnselen bij uraemie aansprakelijk gesteld. Zoo ontstonden talrijke „uraemie-theorieën", die echter, hoewel sommige er van met groote scherpzinnigheid opgesteld, met veel talent verdedigd werden, geen van allen zich hebben kunnen handhaven. Het zou een overbodige omslag zijn deze theorieën hier uiteen te zetten; men vindt ze in elk leerboek van algemeene pathologie of of van speciëele nier-pathologie. Doch met het oog op de vraag, die ik mij ter behandeling heb gesteld, lijkt het mij wel noodig, de uraemie-theorie van Bouchard te bespreken, omdat deze als het ware het model is, waarnaar alle intoxicatie-theorieën zijn opgesteld.

De grondstelling van Bouchard kan men niet beter formuleeren dan hij zelf in deze woorden heeft gedaan [1]): „qu'à l'état normal comme à l'état pathologique, l'organisme est un réceptacle et un laboratoire de poisons". Het valt hem geenszins moeilijk deze stelling toe te lichten en te verdedigen.

Dat het lichaam ook in physiologische omstandigheden een laboratorium is, waarin tallooze vergiften worden bereid, is op zichzelf duidelijk. Inderdaad alle stofwisselingsproducten [2]) zijn giftig in meerdere of mindere mate.

Het CO_2, zoo het in eenigszins aanzienlijke hoeveelheid in het bloed bleef opgehoopt, zou in korten tijd den dood veroorzaken. De galzuren zijn hevige vergiften, die, zoo zij in het lichaam worden teruggehouden, door direkte werking op de roode bloedlichaampjes [3]), op het centrale zenuwstelsel en op het hart, een einde kunnen maken aan het leven. In de secretie-producten van sommige klieren zijn, volgens Bouchard, oplosbare fermenten bevat, die allen in staat zijn

---

[1]) Leçons sur les auto-intoxications p. 14.
[2]) Ibid. p. 11.
[3]) Ibid. p. 85.

vergiftigingsverschijnselen teweeg te brengen, lokale of algemeene. Voegt daar nog bij de uitermate giftige bestanddeelen, die men in het speeksel aantreft, deels alkaloïden, deels lichamen van andere samenstelling dan deze. En het zou gemakkelijk zijn een nog grooter aantal voorbeelden op te noemen. Bovendien is ons lichaam reeds in normale omstandigheden de bodem eener rijke vegetatie van microorganismen [1]), die toxische zelfstandigheden doen ontstaan. Daaraan danken dan ook voor een deel de faeces hunne giftigheid. En werden de in de faeces voorhanden toxische stoffen geresorbeerd, hetzij doordat in pathologische omstandigheden een stagnatie der faeces plaats had, hetzij doordat de gisting in den tractus intestinalis in abnorme mate ware vermeerderd, dan zou dit eene vergiftiging van het organisme ten gevolge hebben.

In het dierlijk organisme worden dus voortdurend vergiften van allerlei aard bereid en gedurende korteren of langeren tijd opgestapeld.

„Op die wijze is het menschelijk organisme voortdurend met vergiftiging bedreigd; elk oogenblik arbeidt de mensch aan zijn eigen ondergang; onophoudelijk wendt hij pogingen aan tot zelfmoord door vergiftiging" [2]).

Gelukkig bezit het organisme talrijke hulpmiddelen om aan het dreigend gevaar te ontsnappen.

De vergiften in de weefsels gevormd, worden door het bloed opgenomen naarmate zij zich vormen, en weggevoerd naar sommige organen, om door deze ten slotte uit het lichaam te worden verwijderd. Zoo gaat het ook met dat gedeelte der in het darmkanaal aanwezige giften, die door de mucosa geresorbeerd en dus niet per rectum verwijderd worden. Een gedeelte der giften wordt door de lever onschadelijk gemaakt [3]). Volgens Bouchard geldt dit echter

[1]) Leçons etc. p. 15.
[2]) Ibid. pag. 16.
[3]) Ibid. pag. 19.

alleen voor de alkaloïden, niet voor de andere giften [1]). Deze worden door *darm, huid, longen* en *nieren* verwijderd. En het voornaamste aandeel in de verdediging van het organisme tegen de „zelfvergiftiging" is dus aan die organen opgedragen.

De nieren zijn voor deze functie van het meeste belang. In de urinewegen heeft niet — zooals in den darm — resorptie plaats van een gedeelte der zelfstandigheden, die weggevoerd moeten worden. Alle mogelijke zelfstandigheden, behalve de gasvormige, worden langs de nieren verwijderd: water, een aantal vaste lichamen, vooral anorganische, verscheiden N-houdende; onder de opgenoemde stoffen zijn er een groot aantal zeer giftig [2]).

Indien nu deze redeneering juist is, indien werkelijk in het organisme voortdurend giftige stoffen worden bereid, die alleen dáárdoor geen noodlottige gevolgen hebben omdat zij, naarmate ze gevormd worden, uit het lichaam worden verwijderd, dan moet ook experimenteel aangetoond kunnen worden, dat de secretieproducten van huid, longen, darm en nieren giftige eigenschappen hebben. Dan zal het ook loonend zijn na te gaan welke verschijnselen zich voordoen, indien men de bedoelde producten onder bepaalde voorwaarden hunnen invloed op een proefdier doet uitoefenen[3]).

't Meest geschikt voor dergelijk onderzoek is, om redenen die elk begrijpt, de urine.

Om de giftigheid der urine na te gaan zal men het beste doen deze direkt in een of andere ader van een dier — liefst konijn — in te spuiten. Wilde men de urine per os in het lichaam brengen, dan zou het onmogelijk zijn nauwkeurig te bepalen hoeveel van de daarin aanwezige giften geresorbeerd werd; want een aanzienlijk deel kan langs

[1]) Leçons etc. p. 20.
[2]) Ibid. p. 22 en 23.
[3]) Ibid. p. 24.

het rectum worden verwijderd. De subcutane weg is vooral af te keuren [1]), omdat de resorptie zóó langzaam plaats heeft, dat naarmate de vloeistof in het bloed wordt opgenomen, ze ook weer langs de nieren wordt uitgescheiden. Blijft dus over de reeds genoemde intraveneuze weg, die trouwens reeds vóór BOUCHARD o. a. door VAUQUELIN et SÉGALAS [2]) en door FELTZ et RITTER [3]) was toegepast. Op de bijzonderheden der methode komen wij later terug.

De verschijnselen nu die zich voordoen, wanneer men in het veneuze stelsel van een konijn normale urine injicieert, zijn volgens BOUCHARD [4]) de volgende:

Allereerst, nadat het konijn 10 tot 15 cM^3. urine heeft ontvangen, ontstaat myosis toenemende tot de pupil puntvormig is geworden. Korten tijd na het begin der injectie wordt de respiratie sneller en oppervlakkiger. Dan wordt het dier machteloos, zijne bewegingen onzeker; het wordt somnolent.

Tevens neemt de urineafscheiding en de frequentie der mictie toe: De urine vermeerdert meer dan eenige andere stof de diurese [5]).

Te gelijker tijd daalt de temperatuur. De hoeveelheid calorieën die het dier verliest, is grooter dan, die welke noodig is, om de ingespoten vloeistof de temperatuur van het bloed te doen aannemen.

Bovendien neemt men waar eene vermindering van den ooglid- en cornea-reflex. Ten slotte treedt de dood in zonder convulsies of met slechts geringe spierkrampen. Na den dood blijft het hart kloppen. Op het oogenblik van den dood is

---

[1]) Leçons etc. p. 26.

[2]) SÉGALAS. Sur de nouvelles expériences relatives aux propriétés médicamenteuses de l'urée (avec collaboration de M. VAUQUELIN). Journal de Magendie 1822. p. 354.

[3]) FELTZ et RITTER. De l'urémie expérimentale, Paris 1881.

[4]) Leçons etc. p. 35.

[5]) Ibid. p. 35.

de pupil nauw, eenigen tijd later wordt ze in enkele gevallen weer wijder.

Spuit men niet de urine in, maar een waterige oplossing van de in alcohol oplosbare bestanddeelen der urine, dan treedt ook speekselvloed op.

Als men de urine injicieert in minder groote dosis, voldoende om coma te weeg te brengen, maar niet genoeg om den dood te veroorzaken, dan blijft het dier slap, met oppervlakkige ademhaling liggen; de pupillen blijven nauw en er vertoont zich een sterke polyurie. De oppervlakkige vaten zijn uitgezet. Eenigen tijd later vermindert de machteloosheid, de temperatuur stijgt, de pupil wordt wijder. Na een half uur is het dier hersteld zonder dat er secundaire verschijnselen volgen.

De hoeveelheid urine, die een konijn doodt [1]), schommelt tusschen 30 en 60 cM.^{3} per kilo dier, gemiddeld 45 cM.^{3} Deze getallen zijn gemiddelden. Somtijds is een hoeveelheid van 12 cM.^{3} doodelijk, in andere gevallen kan men 97 cM.^{3} injicieeren. Grootere verschillen nog treft men aan bij pathologische urines.

Deze zijn nu eens meer dan weer minder toxisch dan normale. Sommige kunnen reeds in geringe doses convulsies teweeg brengen, die men bij injectie van normale urines, volgens Bouchard, bijna nooit waarneemt.

Als urines in giftigheid van elkander verschillen, dan moet het van belang zijn eene maat te vinden voor die giftigheid, eene eenheid van toxiciteit. Deze noemt Bouchard eene *urotoxie*.

Eene urotoxie is de hoeveelheid gif, noodig om 1 kilogr. dier te dooden, een eenheid die door het experiment moet worden bepaald.

De hoeveelheid *urotoxieën*, die 1 kilogr. mensch gedurende 24 uren voortbrengt, noemt Bouchard den *urotoxischen coëf-*

[1]) Leçons etc. p. 36.

ficient. Stel een zeker persoon weegt 60 kilogr. en levert in 24 uur 1200 cM³. urine. Verondersteld verder dat 50 cM³. dezer urine in staat is 1 kilogr. konijn te dooden. Dan doodt de geheele hoeveelheid urine $\frac{1200}{50} \times$ 1 kilogr. dier, dus 1 kilogr. mensch levert eene hoeveelheid gif die $\frac{1200}{50 \times 60} \times$ 1 kilogr. dier doodt; derhalve is zijn urotoxische coëfficient $= \frac{1200}{50 \times 60}$.

Wil men de giftigheid van urines vergelijken, dan zal men steeds het oog hebben op de urotoxische coëfficienten, niet op de hoeveelheid urine die 1 kilogr. dier kan dooden. Inderdaad „indien 30 cM³. urine van Piet in staat zijn 1 kilogr. konijn te dooden en daarvoor 60 cM³. noodig zijn van de urine van Paul, zou men kunnen meenen, dat de urine van Piet giftiger is. Dit behoeft echter niet het geval te zijn, want als Paul in 24 uur 2 maal zooveel urine heeft afgescheiden als Piet, is de giftigheid van beider urine dezelfde. En verder: Twee personen secerneeren in 24 uur dezelfde hoeveelheid urine, die in gelijke dosis 1 kilogr. konijn doodt; nu behoeft de giftigheid nog niet dezelfde te zijn, want men moet rekening houden met nog een andere veranderlijke grootheid: het lichaamsgewicht. Indien de een bij 2 maal kleiner lichaamsgewicht dezelfde hoeveelheid giftige stof vormt, is zijn giftigheid natuurlijk het dubbele" [1]). Zoo ziet men dus dat men moet vergelijken: de hoeveelheden giftige stof, die de eenheid van gewicht in de eenheid van tijd produceert, dat is: de urotoxische coëfficienten.

Bouchard heeft de toxiciteit der urines in normale omstandigheden nagegaan en meent o. a. gevonden te hebben, dat de urine, gedurende den slaap gesecerneerd, 2 tot 4 maal minder giftig is dan die, welke in wakenden toestand

[1]) Leçons etc. pag. 49.

wordt afgescheiden [1]). De grootste toxiciteit komt op rekening van dé eerste helft der waakperiode. Bovendien zou de „slaapurine" steeds sterk convulsieve eigenschappen hebben [2]); de „waakurine" daarentegen weinig of niet convulsief zijn maar een narkotiseerende werking uitoefenen. De giftige stof gedurende den slaap voortgebracht, en die, welke bereid wordt in wakenden toestand, zouden antagonisten zijn. De toxiciteit van het mengsel van waak- en slaapurine zou minder zijn dan de helft der som van beider afzonderlijke giftigheid.

De urine, gesecerneerd gedurende groven spierarbeid, is een derde minder giftig dan die eener rustperiode. Die vermindering der toxiciteit blijft voortbestaan gedurende het tijdperk van rust en slaap, volgende op den dag van vermoeienis. Daaruit leidt Bouchard de gevolgtrekking af, dat een groot deel dier toxiciteit niet afhankelijk is van minerale bestanddeelen, welke immers zeker niet verminderen onder den invloed van spierarbeid, maar van onvolledig geoxydeerde organische stoffen van welke de toxiciteit minder wordt, naarmate de oxydatie volledíger plaats heeft.

Welke zijn nu in de normale urine de bestanddeelen waaraan deze haar giftigheid dankt?

Deze belangrijke vraag tracht Bouchard voornamelijk te beantwoorden door bespreking van de verschillende bekende bestanddeelen der urine, en de giftigheid van deze te vergelijken met die der urine in haar geheel. Wij zullen later op dit gedeelte van Bouchard's werk uitvoeriger moeten terugkomen. Hier behoeven alleen de conclusies vermeld te worden waartoe hij geraakt [3]). De verschijnselen, waargenomen bij intraveneuze injectie van normale urine, komen

[1]) Loc. cit. pag. 39.
[2]) Ibid. pag. 43.
[3]) Ibid. pag. 62.

op rekening van verschillende bestanddeelen daarvan, namelijk:

1°. Het ureum, dat de *diuretische* werking der urine veroorzaakt.

2°. Eene *narkotische* stof, waarvan de aard onbekend is.

3°. Eene onbekende zelfstandigheid, die *speekselvloed* veroorzaakt.

4°. Eene zelfstandigheid, die *convulsieve* eigenschappen bezit: de kaliumzouten.

5°. Een tweede bestanddeel, dat *convulsies* te weeg brengt, eene organische stof van onbekende samenstelling.

6°. Eene organische zelfstandigheid, wederom van onbekende samenstelling, waarschijnlijk niet tot de reeks der alkaloïden behoorende, die *myosis* teweeg brengt.

7°. Eindelijk eene, die de *lichaamstemperatuur doet dalen*, doordat zij invloed uitoefent op het centrum der warmteregeling. Ook deze zelfstandigheid is een vaste organische stof, waarvan de samenstelling onbekend is.

Resumeerende vindt men derhalve in normale urine, behalve de kaliumzouten en het ureum, vijf organische stoffen van onbekende samenstelling, in hunne physiologische werking gelijkende op alkaloïden, maar daartoe om andere (chemische) eigenschappen waarschijnlijk niet behoorende.

Het is duidelijk, dat, waar om een of andere reden de urine-secretie opgeheven of sterk verminderd wordt, deze giftige stoffen hunne werking op het zieke organisme zullen kunnen doen gelden; en het dan optredende beeld der uraemie gelijkt, volgens Bouchard, sterk op de experimenteel verkregen symptomen bij injectie der urine: coma en convulsies, dyspnoe, myosis, zelfs salivatie [1]) en temperatuursverlaging — die alle worden bij uraemie aangetroffen.

---

[1]) Bouchard p. 70.

Dit is ongeveer de inhoud van het gedeelte van Bouchard's werk, dat handelt over de giftigheid der urine in eigenlijken zin. De hoofdstukken handelende over de toxiciteit van het bloed, van de gal en die over de verschillende auto-intoxicaties staan tot onze vraag in geen onmiddellijk verband en kunnen derhalve onbesproken blijven.

Het lag nu voor de hand nauwkeurig de toxiciteit te bepalen van urine in pathologische omstandigheden. Immers de stofwisseling is dan eene andere dan bij een normaal individu; somtijds bewonen pathogene microörganismen in ontelbaar aantal het lichaam; het is waarschijnlijk, dat deze giftige stoffen produceeren; het zal van belang zijn na te gaan, of die giften niet voor een deel het lichaam langs de nieren verlaten, en aldus de toxiciteit der urine verhoogen. Ook is het denkbaar, dat in andere gevallen de toxines in het lichaam opgehoopt blijven; wellicht is daarvan een grootere intensiteit der ziekteverschijnselen het gevolg. In het laatste geval zou de toxiciteit der urine niet van de normale moeten afwijken.

Op al deze vragen kan slechts het experiment het antwoord leveren.

Talrijke schrijvers — wij zeiden het reeds — hebben zich met experimenteele onderzoekingen in die richting bezig gehouden. Het zou een nutteloos werk zijn hier alle monographieën en studiën te bespreken, waarin van Bouchard's methode gebruik werd gemaakt. Slechts enkele der belangrijkste dier werken zullen hier vermeld worden om te doen zien, op welke wijze men de bepaling van de urinegiftigheid heeft willen gebruiken, om daardoor een beter inzicht te krijgen in sommige pathologische processen.

Aan dergelijke bepalingen heeft men een zeer groot gewicht gehecht, vooral in Frankrijk, en sommigen gaan zoo ver, dat zij aan de bepaling der urotoxische coëfficienten niet alleen eene wetenschappelijke, eene theoretische waarde toekennen, maar deze ook voor de diagnose en prognose,

ja zelfs voor de indicatie der therapie van belang achten, zooals SURMONT, SEMMOLA; en er zijn Fransche clinici die deze methode van gelijke waarde achten als het physisch onderzoek [1]).

Zoo bijv. acht men de verminderde toxiciteit der urine bij nephritis, door BOUCHARD gevonden, voor de diagnose van niet gering belang. Daarbij wordt geen gewag gemaakt van de verschillende soorten van nierontsteking, acute of chronische enz., en men spreekt nu eens van nephritis dan weer van albuminurie, zoodat men uit de woorden van gezaghebbende Fransche pathologen zou moeten gelooven, dat zij een verminderde toxiciteit der urine als een belangrijk diagnostisch kenteeken beschouwen voor albuminurie. TEISSIER et ROQUE [2]) hoopten in deze methode een middel te vinden om de verschillende soorten van albuminurie van elkander te onderscheiden, en kwamen tot het besluit, dat zij een hulpmiddel is van den eersten rang om de prognose in een geval van albuminurie te stellen, „le seul même qui puisse renseigner sur la nature du mal et sur son évolution future". De perioden van beterschap die intreden, zijn omgekeerd evenredig met de toxiciteit der urine. Echter moet deze herhaaldelijk worden nagegaan, „*car le degré de toxicité peut varier à quelques jours d'intervalle.* (!) Trouwens niet allen zijn het op dit punt eens met BOUCHARD. Zoo zegt FELTZ [3]) dat urines, die albumen

[1]) Zie DIEULAFOY, Patholog. interne 6me éd. p. XVI.

CHARRIN, Enseignement de la clinique (Sem. médic. 1895, No. 57).

BOUCHARD, La thérapeutique et les doctrines bactériologiques modernes. (Sem. méd. No. 40, 1895).

SURMONT, Recherches sur la toxicité urinaire dans les maladies du foie. (Arch. gén. de méd. 1892).

SEMMOLA, Die Toxicität des Urins u. s. w. (Int. kl. Rundschau 1891, No. 40).

[2]) TEISSIER et ROQUE. Nouvelles recherches sur la toxicité des urines albumineuses (Compt. rend. Ac. des Sc. 1888 pag. 272).

[3]) FELTZ, (en collabor. avec M. EHRMANN). Essai expérimental

bevatten, veel *meer* toxisch zijn dan de normale, zelf 2 of 3 maal zoo giftig als deze.

Een belangrijk werk is de studie van Roger et Gaume over de toxiciteit der urine bij pneumonie [2]). Deze onderzoekers, leerlingen van Bouchard, hebben in diens laboratorium een aantal urines onderzocht bij patienten lijdende aan croupeuze pneumonie, ééne reeks van klassieke gevallen, andere gevallen met minder typisch verloop, dateerende van 1886—1889.

Schrijvers hebben volgens de methode van Bouchard de giftigheid bepaald dier urines, bovendien hun kali- en ureumgehalte, en zij geven verder soortelijk gewicht en kleur der urine op.

Zij vonden als voornaamste resultaat:

1°. Dat een patient lijdende aan pneumonie in zijne urine twee tot driemaal minder gif afscheidt dan een gezond individu.

2°. Op het oogenblik, dat de temperatuur daalt, vermeerdert de toxiciteit der urine plotseling; ze bereikt of overschrijdt de normale waarde. Tevens vermeerdert in aanzienlijke mate de hoeveelheid zouten en ureum met de urine uitgescheiden.

3°. Na de krisis wordt de urine weer weinig giftig.

Maakt men eene curve van de toxiciteit der urines, op de as der abscissen de dagen uitzettende, en als ordinaten nemende de urotoxische coëfficienten op die dagen, doet men hetzelfde met de hoeveelheden der kali-zouten in de urine bevat, en evenzoo met het ureum, dan blijken deze curven niet geheel evenwijdig te loopen. Indien men nu

---

sur le pouvoir toxique des urines pathologiques non fébriles (C. rend. Ac. des Sc. 1886, t. 104 pag. 1874). Schr. gebruikt hier dezelfde methode die hij vroeger beschreef in Feltz et Ritter „de l'urémie expérimentale."

[2]) Toxicité de l'urine dans la pneumonie (Rev. de Méd. 1889. pag. 346).

het ureum verder buiten beschouwing laat, omdat zijne giftigheid volgens de tegenwoordige opvatting uiterst gering is, dan meenen Roger et Gaume uit hunne curven te mogen besluiten, dat het niet de kalizouten alléén kunnen zijn, die de plotselinge toename van de urine-giftigheid bij de krisis veroorzaken. De toxiciteit der urine op het oogenblik der krisis komt dus volgens hen op rekening van verschillende vergiften, wier chemische samenstelling nog onbekend is. Wellicht zijn het de alkaloïden door Lépine et Guérin [1]) in de urine bij pneumonie gevonden, welke alkaloïden wellicht in betrekking staan tot het leven der ziektemakende microörganismen [2]).

Minder zorgvuldig bewerkt is eene korten tijd later verschenen studie van Roque et Lemoine [3]), die de toxiciteit der urine bij malaria bepaalden. A priori klinkt het niet onwaarschijnlijk het volgende aan te nemen:

De malaria-organismen produceeren zeer giftige stoffen, die zich in het lichaam ophoopen, totdat ze op een gegeven oogenblik in zoo groote hoeveelheid aanwezig zijn, dat ze een malaria-aanval teweegbrengen. Gaat deze voorbij, dan worden ze vooral langs de nieren afgescheiden. Onderzoekt men de urine vóór en na den aanval, dan moet men dus vinden — indien onze redeneering juist was — dat de toxiciteit der urine vóór den aanval normaal is, daarna verhoogd. Dit meenen Roque et Lemoine te hebben aangetoond. Jammer dat het experimenteele gedeelte van hun onderzoek onnauwkeurig en zeer weinig uitvoerig beschreven is. Dit maakt dat men de waarde der medegedeelde resultaten slechts weinig kan beoordeelen. Ook veroor-

[1]) Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques (Rev. de Méd. 1884.)

[2]) Roger et Gaume, l. c. p. 420.

[3]) Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. (Rev. de Méd. 1890 p. 926).

loven zij zich hier en daar een uitspraak, die de meesten zeker niet gaarne zouden onderschrijven, zoo b.v. deze: „c'est par le rein que dans toute maladie infectieuse s'éliminent les *microbes pathogènes* et les poisons sécrétés par eux." [1]). Dat bij tuberculosis pulmonum, bij croupeuze pneumonie en bij de meeste andere infectieziekten de pathogene microben regelmatig in de urine verschijnen, is naar wij meenen door niemand aangetoond.

De gevolgtrekkingen, die de schrijvers uit hun onderzoek meenen te mogen afleiden, zijn o. a.:

1°. Dat de microben der malaria in het bloed een groote hoeveelheid toxische stoffen bereiden [2]).

2°. Deze stoffen worden voor 't grootste deel met de urine uit het lichaam verwijderd.

3°. Sulfas chinini begunstigt en vermeerdert de uitscheiding er van.

Indien men nu, afgezien nog van hetgeen later gezegd zal worden omtrent de gebruikte methode, aanneemt, dat in de malaria-urine onmiddellijk na den aanval een grootere hoeveelheid toxische stoffen aanwezig was, dan vóór den aanval, dan bewijst dit in geenen deele, dat deze toxines het produkt zijn der plasmodiën; het is immers mogelijk en zelfs zeer waarschijnlijk, dat de stofwisselingsprodukten *van den patient* door de koorts vermeerderd zijn, en daarmede dus ook de normale urinebestanddeelen. Verder ware het noodig geweest de hoeveelheid kaliumzouten te kennen, waaraan bijna alle onderzoekers — ook Bouchard — een groot deel van de giftige eigenschappen der urine toeschrijven. Had men b. v. gevonden, dat de meerdere giftigheid der urine na den aanval samenging met een meerdere kali-afscheiding, dan vielen de sub 1° en 2° genoemde be-

[1]) Roque et Lemoine, l. c. p. 935.

[2]) Met *toxische stoffen* moeten bedoeld zijn organische zelfstandigheden van nog onbekende samenstelling, „toxines."

sluiten onmiddellijk in het water. Zooals Roque et Lemoine het onderzoek hebben verricht, of althans medegedeeld, heeft het niet veel waarde.

Onverklaarbaar is ook dit. In een der gevallen van Roque et Lemoine was de urotoxische coëfficient vóór den aanval 0,130, daarna 0,684. De schrijvers vermelden niet of die coëfficienten berekend zijn over een tijdsverloop van 24 uur. Houdt men in het oog dat de schrijvers van de urine wier toxiciteit 0,130 is, zeggen „que ces urines avaient perdu toute toxicité" en dat de normale coëfficient volgens Bouchard over 24 uur gerekend = 0,464 is, dan wordt het waarschijnlijk dat werkelijk de coëfficient gedurende 24 uur bedoeld wordt. Nu zou het begrijpelijk zijn, dat vóór een malaria-aanval de toxiciteit der urine normaal was, daarna verlaagd, maar hoe komt het, dat vóór den aanval de giftigheid der urine gedaald is van de normale waarde 0,464 tot de ongekend lage waarde 0,130? Hebben dan de plasmodiën de ook in normale urine voorkomende toxische stoffen voor een gedeelte in zich opgenomen?

Ten slotte zetten de schrijvers uiteen, waaraan het toe te schrijven is, dat somtijds malaria-aanvallen bij een individu een des te kwaadaardiger karakter gaan aannemen, naarmate zij talrijker zijn opgetreden. In die gevallen zou, naar hunne meening, ten gevolge eener slechte functie der nieren, bij elken aanval een deel der toxines in het lichaam achterblijven. De toxines van den laatsten aanval, zich addeerende aan de nog in het lichaam aanwezige, zouden noodzakelijker wijze een sterkere werking op het lichaam moeten uitoefenen.

Naast deze geheel theoretische verklaring had deze andere vermeld dienen te worden, die op bewezen feiten berust: dat de malaria-plasmodiën een deletaire werking uitoefenen èn op de roode bloedlichaampjes, die zij bewonen, èn op de bloedbereidende organen. Het is bewezen door de onderzoekingen van Hayem, Kelsch, Mannaberg en vele ande-

ren [1]), dat bij elken malaria-aanval een groot aantal erythrocythen te gronde gaan, en nu is het duidelijk, dat een nieuwe invasie van plasmodiën, dat een nieuwe malaria-aanval bij het aldus cachectisch geworden individu een pernicieus karakter zal ontvouwen. De ziektegeschiedenissen, die Roque et Lemoine tot staving hunner hypothese vermelden — daarbij wordt niet medegedeeld of er plasmodiën in het bloed gevonden waren — bewijzen alleen, dat een individu lijdende aan nephritis, minder weerstand kan bieden aan een malaria-aanval dan het gezonde organisme, iets wat ook zonder lange bespreking of bepaling van urotoxische coëfficienten duidelijk is.

Met bijzonderen ijver heeft men de giftigheid der urine bij leverziekten bestudeerd, hopende deze bij ernstige aandoeningen van dat orgaan vermeerderd te vinden. Geen enkel ander ziektebeeld — de uraemie uitgezonderd — doet zoo zeer denken aan een zelfvergiftiging van het organisme als sommige leverziekten. In de eerste plaats komt het klinisch beeld in vele gevallen volkomen overeen met dat van sommige bekende vergiftigingen. Men denke aan de overeenkomst tusschen de acute gele leveratrophie en de phosphor-vergiftiging. Maar bovendien doen zekere physiologische feiten vermoeden, dat waar de levercellen niet of slecht functionneeren, abnorme giften in het bloed zullen achterblijven.

't Eerst is door Schiff [2]) het vermoeden uitgesproken, dat de lever in staat is sommige giftige stoffen terug te houden of onschadelijk te maken. Later heeft Heger [3])

---

[1]) geciteerd naar v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes, 1896, en Mannaberg, Die Malaria-parasiten, 1893.

[2]) Sur une nouvelle fonction du foie (Archiv. des Sc. phys. et naturelles. Genève, 1877).

[3]) Thèse d'agrégation. Bruxelles, 1873. Journal de Méd. de Brux. 1877.

aangetoond, dat een aanzienlijk gedeelte der alkaloïden, die met het bloed in de lever komen, daar worden teruggehouden. Roger [1]) heeft door zijne belangrijke onderzoekingen deze meening bevestigd [2]). Indien nu de beschuttende kracht der lever wegvalt, door dat het leverweefsel aanzienlijke veranderingen heeft ondergaan, dan is 't duidelijk, dat allerlei giftige zelfstandigheden in het bloed zullen komen en dat in gevallen van cirrhosis hepatis, levercarcinoom, acute gele leveratrophie enz., het organisme aan zelfvergiftiging zal blootstaan. De vergiften die in normale omstandigheden in de lever worden teruggehouden, maar nu, de leverbarrière overschrijdend, in het bloed binnendringen, zullen in gunstige omstandigheden langs de nieren worden afgescheiden: de giftigheid der urine zal

[1]) Action du foie sur les poisons. Thèse de Paris, 1887.

[2]) Door Queirolo (Ueber die Function der Leber als Schutz gegen Intoxicationen vom Darm aus, Moleschott's Untersuch., 1894, S. 228) is twijfel uitgesproken aan de heerschende meening als zou de lever ten taak hebben de uit het darmkanaal aangevoerde giften onschadelijk te maken. Naar zijne meening is de weg, dien het bloed moet afleggen, om van den darm in de lever te geraken, zóó lang, dat het zeer vreemd zou zijn, indien de natuur de lever met deze functie had belast. Bovendien ziet men bij patienten, die aan levercirrhose lijden de bezwaren des te geringer worden, naarmate de communicaties tusschen V. portae en V. cava meer volkomen en wijder worden. Dit pleit eveneens sterk tegen het denkbeeld, dat het bloed eerst in de lever zijn giftige bestanddeelen zou verliezen.

Bovendien vergeleek Queirolo met elkander de toxiciteit van pleura- en peritoneaal-transsudaat bij levercirrhose. Indien werkelijk de lever bestemd was de uit den darm opgenomen vergiften te neutraliseeren, dan moest men (volgens den schrijver) verwachten, dat het peritoneaal-transsudaat, stammende uit bloed dat nog niet in de lever had gecirculeerd, giftiger zijn zou dan het pleuratranssudaat. Het experiment bevestigde dit niet. Eindelijk deed hij de V. portae uitmonden in de V. cava; de honden die deze operatie overleefden, vertoonden geene vergiftigingsverschijnselen. Queirolo

vermeerderd zijn. Nu heeft inderdaad in dergelijke gevallen Roger een vermeerderde giftigheid der urine gevonden. Vooral Surmont [1]) heeft in een groot aantal gevallen van leverziekten de giftigheid der urine nagegaan en hij is daarbij tot de volgende uitkomsten gekomen:

1°. De urine-giftigheid is: vermeerderd bij de atrophische levercirrhose, bij de tuberculose der lever, levercarcinoom, sommige vormen van chronischen icterus, somtijds bij hypertrophische biliaire cirrhose (Hanot);

2°. Normaal of verminderd bij hypertrophische alcoholcirrhose, stuwingslever, sommige perioden van de hypertrophische biliaire cirrhose van Hanot.

3°. Bij infectieuze catarrhale vormen van icterus of bij icterus gravis is de toxiciteit der urine normaal of verminderd gedurende het ziektestadium, om aanzienlijk te stijgen op het oogenblik der krisis.

4°. De toxiciteit der urine is normaal of vermeerderd naar gelang de levercel normaal of veranderd is in haar bouw of haar functie (tenzij de nieren gelaedeerd zijn, waardoor giftige bestanddeelen door de lever aan het bloed afgestaan, in het lichaam kunnen worden teruggehouden).

5°. De urine-toxiciteit moet bij alle leverziekten worden bepaald.

6°. De prognose is ernstiger wanneer de giftigheid constant vermeerderd is.

---

denkt daarom, dat de taak, tot nu toe aan de lever toegeschreven, door het darmepitheel wordt verricht.

Volgens onderzoekingen van Abelous (Sur l'action antitoxique des organes, Arch. de Phys. 1895, p. 654) zouden ook andere organen eene neutraliseerende werking op giften kunnen uitoefenen en zou zelfs de lever in dit opzicht minder werkzaam zijn dan sommige andere organen. Of deze functie wellicht gebonden is aan het zoogenaamde oxydeerende ferment van Jaquet-Salkowski?

[1]) Recherches sur la toxicité urinaire dans les maladies du foie. Arch. gén. de méd. 1892, p. 162.

7°. In de sub 6° bedoelde gevallen zijn melkdieet en darmantiseptica aangewezen.

Tegen de onderzoekingen van SURMONT zijn een aantal bedenkingen in 't midden te brengen, waarvan de voornaamste is, dat deze schrijver, evenals een aantal Fransche en ook eenige Duitsche onderzoekers, ver strekkende gevolgen hebben afgeleid uit de resultaten, die verkregen zijn met eene nieuwe methode, zonder dat ze vooraf de deugdelijkheid dier methode hebben nagegaan [1]).

Een zeer nauwkeurige studie heeft GOLDFLAM [2]) gepubliceerd over de giftigheid der urine in een door hem waargenomen geval van „periodische familiaire paralyse". Deze zeldzame ziekte bestaat, zooals bekend is, in onregelmatig optredende aanvallen van verlamming der extremiteiten, waarbij de electrische prikkelbaarheid der spieren is verdwenen. Het merkwaardigste is, dat als de verlamming na eenige uren of dagen verdwijnt, de electrische prikkelbaarheid plotseling weer in normale verhouding terugkeert. Deze omstandigheid doet vermoeden, dat de oorzaak der verlamming gezocht zal moeten worden in afwijkingen van het periphere zenuwstelsel, volgens GOLDFLAM waarschijnlijk van de zenuweindvertakkingen in de spieren of wellicht van deze zelf. Daar nu bijna het geheele stelsel der

---

[1]) Ook BELLATI vond bij leverziekten de giftigheid der urine grooter dan normaal. (MOLESCHOTT's Untersuch. XV, 1895. Ueber die Giftigkeit des Harns bei Leberkrankheiten.) Niettemin hecht hij zelf aan deze uitkomsten niet zooveel waarde als SURMONT aan de zijne. De bij een zelfden patient verkregen coëfficienten verschillen sterk, zoo in een geval van atrophische cirrhose vond hij op vier achtereenvolgende dagen: 0,316; 0,310; 0,199; 0,152.

Ook bij een volwassen, *gezond* individu kreeg hij sterk wisselende uitkomsten, ofschoon deze onder zooveel mogelijk gelijke omstandigheden geplaatst bleef. (Zie blz. 72).

[2]) Ueber eine eigenthümliche Form von periodischer, familiärer Paralyse (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIX).

willekeurige spieren wordt aangetast door de ziekte, meent Goldflam, in verband met het periodisch optreden der ziekte, aan eene intoxicatie te moeten denken; en daar van een van buiten in het lichaam ingevoerd vergif geen sprake kan zijn, en men evenmin kan denken aan eene bacterieele infectie, blijft als eenige plausibele oorzaak voor deze eigenaardige ziekte, volgens den schrijver, slechts over de zelfvergiftiging. Om nu deze hypothese waarschijnlijker te maken, heeft Goldflam de giftigheid der urine bepaald van zijn patient gedurende de aanvallen en in den aanvalsvrijen tijd. Daarbij vond hij dan den „coëfficient urotoxique" in den gezonden tijd veel lager dan door Bouchard als normaal wordt aangegeven, (namelijk: 0,121; 0,172; 0,110; 0,136; 0,144; 0,097). Gedurende den aanval, stegen deze waarden aanzienlijk (0,268; 0,457; 0,535; 0,393; 0,364; 0,301; 0,357; 0,290; 0,480). Terecht zegt de schrijver „dass man aus Versuchen die so unvolkommen sind, nur mit äusserster Vorsichtigkeit Schlüsse ziehen darf."

Vijf jaar na zijne eerste mededeeling kwam Goldflam [1]) op deze ziekte terug en voegde aan de beschrijving eenige belangrijke bijzonderheden toe, o. a. dat ook in de intervallen de reflexen en electrische reactie afwijkingen vertoonen. De spiervezels bleken bij microscopisch onderzoek aanzienlijke veranderingen te vertoonen. Verder werd de urine der patienten op ptomaïnen onderzocht. Volgens de methode van Griffith [2]) kreeg men, uitgaande van 1800 cM^3. urine, de enorme hoeveelheid van 0,150—0,200 gr. van een wit poeder, en een tweeden keer bereidde men uit 3000 cM^3. urine 0,25 gr. In gedistilleerd water gesuspendeerd en bij een cavia subcutaan ingespoten, veroorzaakte deze stof geen verschijnselen.

[1]) Weitere Mittheilung über die paroxysmale, familiäre Lähmung (Deutsch. Ztschr. f. Nervenheilk., 1895, Bd. VII, S. 1).

[2]) Zie blz. 67.

Daarop werden 20 L. urine volgens de methode van Brieger onderzocht. Op deze wijze kreeg men eene oplossing die de alkaloïdreacties gaf. Deze oplossing werd bij een konijn gedeeltelijk in de oorvena, gedeeltelijk in de buikholte ingespoten. Het dier vertoonde dientengevolge geen verschijnselen van den kant van spier- of zenuwstelsel. Wel vermagerde het sterk en stierf 14 dagen later. Bij de sectie vond men o. a. adhaesies tusschen darmen en peritoneum. Waarschijnlijk is het dier aan eene lichte peritonitis te gronde gegaan.

De resultaten van dit onderzoek bewijzen dus in geenen deele, dat de beschreven ziekte op auto-intoxicatie berust. Het periodiek optreden zien we bij talrijke andere ziektetoestanden, die zeker niet van auto-intoxicatie afhankelijk zijn, b.v. bij epilepsie. En het familiaire en vooral het erfelijke van het lijden pleit naar onze meening eerder tegen dergelijke opvatting. De aanzienlijke veranderingen in de spieren door Goldflam gevonden, doen vermoeden, dat de ziekte in betrekking staat tot de primaire spieratrophieën; wij doen het best te erkennen, dat ons de genese daarvan voor 't oogenblik volkomen raadselachtig is.

Ons interesseert vooral, dat Goldflam eenerzijds na den aanval vermeerderde toxiciteit der urine vond, terwijl hij aan den anderen kant daarin geen giftige lichamen kon aantoonen. Dit bewijst — indien het nog noodig was — dat men uit de urotoxische coëfficienten niet besluiten mag tot de aan- of afwezigheid van toxines in de urine.

De bovenstaande voorbeelden hebben, naar het ons toeschijnt voldoende doen zien, hoe men getracht heeft de methode van Bouchard te gebruiken als men bewijzen wilde, dat een ziekteproces op auto-intoxicatie berust. Het zou nutteloos zijn daarvan verdere voorbeelden aan te halen.

Opmerkelijk is het, dat afgezien nog van de principieele gebreken der methode, men haar in de meeste gevallen niet met dien graad van nauwkeurigheid heeft toegepast, dien

men in wetenschappelijke werken verwachten zou. Bij het bepalen van urotoxische coëfficienten van pathologische urines zou men zich — naar het ons voorkomt — in de eerste plaats twee eischen moeten stellen:

1°. Men zou dezelfde urine bij verschillende konijnen moeten inspuiten en als giftigheid het gemiddelde nemen der verkregen waarden.

2°. Men zou naast elke bepaling ter contrôle den urotoxischen coëfficient moeten nagaan van de urine van een gezond individu, die in zooveel mogelijk gelijke omstandigheden, leeftijd, rust, dieet enz., verkeerde als de patient. Laatstgenoemde factoren hebben, volgens verschillende onderzoekers, een grooten invloed op de giftigheid der normale urine. Zoo vond Favélier [1]) de urine van kinderen weinig giftig, Mossé [2]) daarentegen houdt ze voor zeer toxisch. Ook de urine van grijsaards is, volgens dezen schrijver, giftiger dan normale. De toxiciteit der urine van neonati is zeer gering [3]).

Lapique et Marette [4]) meenen te hebben aangetoond, dat matige spierarbeid zonder invloed is op de urine-giftigheid. Arbeid die tot vermoeidheid leidt, veroorzaakt daarentegen sterke vermeerdering der toxiciteit. Kleine veranderingen in de gewone voeding brengen geen veranderingen teweeg in de urotoxische coëfficienten, wel dieetwijziging van ingrijpender aard. Het geringst zou de toxiciteit der urine zijn bij een dieet van melk en rijst. Absoluut melkdieet ver-

---

[1]) Favélier, Essai sur la toxicité des urines chez les enfants, Thèse de Lyon, 1887.

[2]) Mossé, Toxicité urinaire dans la vieillesse, Gaz. hebdomad. des Sc. méd. de Montpellier.

[3]) Charrin, Toxicité de l'urine du nouveau-né. (Sem. médic. 1895 N°. 42).

[4]) Lapique et Marette, Variations physiologiques de la toxicité urinaire. Compt. rend. Soc. de Biol. Juin, 1894.

meerdert de giftigheid aanzienlijk, ook al zijn de gistingen in den darm [1]) verminderd.

Ook psychische invloeden zouden zich in de giftigheid der urine doen gevoelen [2]).

Aan de bovengestelde eischen heeft de groote meerderheid der onderzoekers, voor zoover ons bekend is, zich niet gehouden. Bovendien werden nog tal van andere fouten gemaakt. Zoo, om een voorbeeld te noemen, reageerde in een groot aantal gevallen de urine, die SURMONT bij zijn injecties gebruikte, *alkalisch*. Men weet, dat de ammoniumzouten zeer giftig zijn. Indien dus de alkalische reactie te danken was aan ammoniakale ureumgisting, die in de blaas had plaats gehad, dan zouden een aantal van SURMONT's cijfers al heel weinig bewijzen omtrent de giftigheid der urine bij leverziekten. SURMONT heeft echter niet onderzocht of in werkelijkheid de aanwezigheid van NH_3 de oorzaak was van de alkalische reactie zijner urines.

[1]) MARETTE, Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire. Thèse de Paris, 1894. Wij zullen later (blz. 106) zien, dat men aan de onderzoekingen van MARETTE niet veel waarde kan hechten.

[2]) MAIRET et BOSC, Sur la toxicité des urines des aliénés. Arch. de phys., 1891.

Men vindt hier en daar opgegeven dat CHARRIN et ROGER de urine in 't algemeen bij melkdieet minder giftig vonden dan bij gewoon voedsel. Dit is niet geheel juist. Wanneer zij konijnen melk lieten gebruiken in plaats van plantaardig voedsel, waarin veel meer kalium bevat is, vonden zij de toxiciteit van de urine dier *konijnen* geringer dan gewoonlijk. (CHARRIN et ROGER, Compt. rend. Soc. de Biol., 1889).

HOOFDSTUK II.

De Methode van Bouchard en hare Toepassing.

Het principe der methode van Bouchard is reeds op blz. 7 medegedeeld en de techniek is vrij eenvoudig. Toch ontmoet men in den beginne eenige moeielijkheden en het kan dus zijn nut hebben, er hier eenigszins uitvoeriger over te spreken.

't Eenvoudigst is het proefdier in zittende houding op de plank van Czermak te binden, zoodat de kop gefixeerd is en de vier pooten uiteengespreid zijn vastgebonden met een lus, die vrij hoog om de poot ligt. Het dier ligt dus op den buik. Treden convulsies op, dan zijn deze, ook reeds als ze zeer licht zijn, gemakkelijk aan de extremiteiten waar te nemen, terwijl niet zulke hevige spartelbewegingen kunnen gemaakt worden, dat men daardoor bij de injectie gehinderd zou worden.

De Vena auricularis, die langs den achterrand van het oor loopt, is gemakkelijk te zien, en uiterst zelden zóó nauw, dat men er niet een vrij dikke naald van een Pravaz-spuit in kan brengen. Dit laatste gelukt gemakkelijk, indien men het oor, dicht bij zijne inplanting, door een helper tusschen wijs- en middelvinger laat comprimeeren. De Vena zwelt daarbij aanzienlijk, en men kan dan in bijna alle gevallen met de naald in het lumen der Vena komen. Men lette er echter vooral op, dat de punt der naald licht den uiterst dunnen wand van het bloedvat perforeert. Heeft dit

plaats, dan wordt bij de injectie de vloeistof in het celweefsel geperst; er ontstaat een infiltraat dat de vena dicht drukt, en 't is onmogelijk verder nog een druppel vloeistof in de bloedbaan te brengen.

Men bemerkt dit onmiddellijk:

1°. Aan den grooten weerstand, dien de persoon, met het spuiten belast, ondervindt.

2°. Doordat men onder de naald een harden knobbel voelt en ziet ontstaan.

Heeft deze perforatie plaats gehad, voordat er nog urine in de bloedbaan was geïnjicieerd, dan kan men het andere oor gebruiken. Heeft het plaats gedurende de injectie, dan moet men natuurlijk niet verder gaan, en is het experiment verloren. Want zette men de injectie voort in de vena van het andere oor, dan zou men niet weten, hoeveel urine in het celweefsel was getreden en terwijl men de naald in de tweede vena auricularis bracht, zou eenige tijd verloren gaan, zoodat de proef niet met de andere te vergelijken zou zijn. Gedurende de injectie houdt men het oor met de naald er in, losjes tusschen duim- en wijsvinger.

De naald is door een caoutchoucbuisje van ongeveer 15 cM. lengte verbonden met de spuit. Het beste instrument hiertoe lijkt ons een gewone injectiespuit van ongeveer 200 cM^3. inhoud, voorzien van een schaal. De diameter zij zoo gering mogelijk; is deze groot, dan wordt het aflezen lastig en onnauwkeurig.

In het begin gebruikten wij het toestelletje van Roger. Dit bestaat in hoofdzaak uit een glazen recipient, inhoudende 100 cM^3. en van een schaal voorzien. Daar de recipient geplaatst is in een tweede glazen vat, kan men door de ruimte tusschen beide met warm water aan te vullen, de urine in den binnensten recipient tot een willekeurige temperatuur verwarmen. De recipient is door twee elastieken buisjes verbonden, eenerzijds met de naald anderzijds met

een elastieken ballon. Knijpt men daarin, dan wordt de lucht boven de vlóeistof samengeperst en deze voortbewogen. Uit de onderzoekingen van Bouchard bleek, dat het geen verschil in uitkomst oplevert, of men de vloeistof op lichaamstemperatuur dan wel op kamertemperatuur inspuit. Bovendien kon men na eenige oefening ook met de gewone spuit de snelheid met voldoende nauwkeurigheid regelen; daarom en omdat het gebruik eener gewone spuit ons gemakkelijker bleek, hebben wij het toestelletje van Roger geheel en al laten varen [1]).

In den laatsten tijd heeft men nog andere toestellen beschreven, met het doel de snelheid zooveel mogelijk constant te houden. Wij gelooven echter niet, dat dergelijke verbeteringen in de techniek eenigszins aanmerkelijke veranderingen in de resultaten teweegbrengen. Bovendien moet men uit Bouchard's woorden besluiten dat ook hij, althans vroeger, een gewone spuit heeft gebruikt [2]).

Ten einde luchtembolie te voorkomen moet men natuurlijk — alvorens de naald in de oorvena te brengen — zorgen dat de met elkander verbonden spuit, caoutchoucbuis en naald volkomen met de vloeistof zijn gevuld. Toch zal bij iedereen een enkelen keer wel eens luchtembolie voorkomen, merkbaar aan het sissend geluid der lucht, die uit de naald in de vena treedt, en den *onmiddellijk* daarop volgenden dood onder hevige convulsies; het konijn vertoont

[1]) Jeoffroy et Serveaux, Sur un nouveau procédé de la mensuration de la toxicité des liquides par injection intraveineuse et de l'application de cette méthode à la détermination de la toxicité des alcools (Sem. médic., 1895, p. 346), gebruikten een soort flesch van Mariotte. — Mairet et Bosc, Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normale (Arch. de physiol., 1891, p. 274) een heveltoestel dat zij niet nader bespreken, enz.

[2]) Bouchard, Leçons etc. p. 79 zegt:

. . . . l'injection devient difficile, laborieuse, le *piston de la pompe est constamment repoussé* par l'excès de la tension intraveineuse.

geen myosis; post mortem staat het hart stil. Bij eenige oefening gebeurt dit echter vrij zeldzaam, mij althans veel zeldzamer dan de perforatie van den venawand. Alles bijeen genomen is de techniek vrij gemakkelijk, en de uitspraak van ALBU: Dazu kommt noch die Schwierigkeit der Technik, welche selbst den schon Geübten z.B. vor gelegentlicher Luftembolie nicht zu schützen vermag," [1]) niet gerechtvaardigd.

Wie nu een groot aantal malen den coëfficient van normale urines heeft bepaald, komt tot het besluit, dat deze methode — afgezien zelfs van straks te bespreken principieele overwegingen — wegens practische bezwaren onbruikbaar en minst genomen zeer onnauwkeurig is. Het is dan ook verwonderlijk dat in Frankrijk nog altijd deze methode zonder eenige kritiek wordt gevolgd en zelfs onder de diagnostische hulpmiddelen van den eersten rang gerekend wordt [2]).

Gaat men dan in de litteratuur zoeken of deze bezwaren ook door BOUCHARD uit den weg geruimd of besproken zijn, dan zal men zich zeer teleurgesteld vinden. De mededeelingen van BOUCHARD in de Comptes rendus de l'Académie des Sciences [3]) zijn korte nota's waarin alleen de resultaten en het principe zijn aangegeven, en het grootere werk [4]) is niet anders dan een in druk verschenen dictaat, waarin men vergeefs bijzonderheden, of protocollen en aanteekeningen der experimenten zoekt. Slechts enkele inspuitingen zijn in BOUCHARD's boek, en dan nog zeer onvolledig, vermeld.

De eerste factor waarmede, naar het ons toeschijnt, veel te weinig rekening is gehouden, is het proefdier. Men kan

[1]) ALBU, Ueber die Auto-intoxicationen des Intestinaltractus, 1895, S. 151.

[2]) Vgl. blz. 14.

[3]) Zie blz. 136.

[4]) Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris, 1887.

niet over 1 kilo konijn spreken zooals over 1 kilo koolstof of 1 kilo zwavel, men mag toch zeker niet uit het oog verliezen dat de konijnen die men gebruikt groote individueele verschillen kunnen opleveren [1]). De toxicologie leert hoe verschillend individuen op giften reageeren naar gelang van hun leeftijd, hun ras. En zou men daarop dan bij urine-injecties, waarvan men juist de *toxines* wil bestudeeren, ja zelfs hun hoeveelheid meten, niet op behoeven te letten! Toch vind ik nergens bij Bouchard, noch bij zijne leerlingen vermeld, dat zij in eene zelfde reeks proeven, steeds dieren namen van hetzelfde gewicht, denzelfden leeftijd en hetzelfde ras, dus uit hetzelfde nest. En dit is bij konijnen te meer gewenscht, daar deze dieren zeer gevoelig zijn en inderdaad groote individueele verschillen vertoonen. Wel zijn de bij elkander behoorende konijnen, in Bouchard's boek vermeld, in den regel van ongeveer hetzelfde gewicht, maar dit is nog slechts schijnbaar. Het is immers duidelijk dat men van 1 kilogr. dier sprekende, niet moet mederekenen de hoeveelheid voedsel, die zich op het oogenblik der injectie nog in maag- en darmkanaal bevindt. Was bij elk dier deze hoeveelheid gelijk, dan was ook bij elk dier de fout even groot en viel dus weg. Dit is geenszins het geval. Men moet dus òf in de berekening gebruik maken van het netto-gewicht [2]) of de dieren gebruiken na gelijk langen hongertijd. Door dit laatste

[1]) Tot ons groot genoegen hebben wij gezien, dat reeds in 1892 op het congres te Luik en verder nog in 1893 door Godart et Slosse op de veranderlijkheid van dezen factor gewezen is, waardoor volgens hen de methode van Bouchard volkomen werd veroordeeld. (Zie ook blz. 74).

Notice sur le deuxième congrès de physiologie de Liège, 1892, par L. Frédéricq en: Recherches sur la toxicité urinaire des chiens éthyroïdés in Journ. de la Soc. des Sc. méd. de Bruxelles, 1893 alsmede: Note sur la toxicité urinaire des chiens ethyroïdés, ibid. 1894.

[2]) Dat is het gewicht na aftrek van maag- en darminhoud.

middel verzwakt men echter onnoodig de proefdieren en vermindert hunne resistentie tegenover de inspuitingen.

Bij eenige konijnen heb ik de bruto- en netto-gewichten vergeleken :

Nummer.	Bruto gewicht.	Netto gewicht.	Maag-darminhoud	
			per konijn.	per kilogr.
1	2,440	2,140	0,300	0,122
2	2,060	1,680	0,380	0,184
3	2,280	1,810	0,470	0,206
4	2,570	2,100	0,470	0,183
5	1,750	1,370	0,380	0,217
6	1,910	1,340	0,570	0,298
7	1,890	1,510	0,380	0,201
8	2,480	1,850	0,630	0,254
9	1,740	1,100	0,640	0,367
10	1,860	1,460	0,400	0,215
11	2,210	1,700	0,510	0,230
12	1,770	1,420	0,350	0,197
13	1,520	1,120	0,400	0,263
14	1,630	1,090	0,540	0,331
15	1,650	1,190	0,460	0,277
16	1,850	1,430	0,420	0,227
17	2,000	1,510	0,490	0,245

Stel nu wij hebben de urine verzameld van een persoon wegende 60 kilogr. De hoeveelheid urine van 24 uur bedrage 1400 cM^3. Verondersteld verder dat wij deze urine hebben geïnjicieerd in de oorvena van een konijn, wegende bruto 1,74 kilogr. en dat dit konijn gestorven was na 87 cM^3 te hebben ontvangen. Gaan wij nu zonder

rekening te houden met den maag-darminhoud de urotoxische coëfficienten berekenen, dan vinden wij:

1,74 kilogr. worden gedood door 87 cM³
1 „ „ 50 „
1400 cM³ dooden dus . . . 28 kilogr.

$$\text{Urotoxische coëfficient bruto} = \frac{28}{60} = 0.466.$$

Had men daarentegen den coëfficient berekend zooals 't behoorde, dat wil zeggen na aftrek van maag-darminhoud, dan had men gevonden: urotoxische coëfficient netto $\frac{1400 \times 1,1}{87 \times 60} =$

0,295 . . . . . (α).

Het was echter evengoed mogelijk geweest dat een konijn, wegende bruto 1,74 kilogr., een maag-darminhoud gehad had van 1,74 × 0,122 kilogr. In dat geval zou het netto gewicht geweest zijn 1,528 kilogr. en derhalve had men gevonden: urotoxische coëfficient netto $\frac{1400 \times 1,528}{87 \times 60} =$

0,409 . . . . . (β).

Het zou dus mogelijk zijn dat men, alleen door geen rekening te houden met den maag-darminhoud, in twee gevallen, waar de urotoxische coëfficienten in werkelijkheid zeer verschillend waren, een zelfden bruto urotoxischen coëfficient vond.

In de overgroote meerderheid der onderzoekingen waarin de methode van Bouchard werd toegepast, heeft men hier geen rekening mede gehouden. Hoogstens — en dit nog maar in enkele gevallen — heeft men zich er toe bepaald, dieren te nemen van zooveel mogelijk hetzelfde bruto gewicht, die eenigen tijd dezelfde soort van voedsel hadden gebruikt.

Het spreekt van zelf, dat men om vergelijkbare uitkomsten te verkrijgen, bij de injectie zorgen moet de snel-

heid der inspuiting steeds dezelfde te doen zijn, b. v. 10 cM^3. per minuut.

Dat daarop, bij het bepalen der urotoxische coëfficienten, door Bouchard niet met voldoende nauwkeurigheid werd gelet, wordt waarschijnlijk gemaakt door de woorden van Roger et Gaume, die in het laboratorium van Bouchard hun onderzoek verricht hebben van 1886—1889.

Bij de latere experimenten (in 1889) zijn deze schrijvers eerst nauwkeurig op de snelheid gaan letten en zijn tevens met aanzienlijk *mindere* snelheid gaan injicieeren dan vroeger [1]). Aan de mindere snelheid correspondeeren lagere coëfficienten, zooals uit de volgende tabel blijkt:

[1]) „Il est vrai qu' à l'époque où ont été faites ces recherches, nous poussions nos injections plus rapidement qu'aujourd'hui et nous ne tenions pas un compte aussi rigoureux du temps que durait l'éxpérience." (Roger et Gaume l. c. p. 361).

Later bedroeg de snelheid 6 cM.^{3} per minuut. De urine werd niet geneutraliseerd en bij kamertemperatuur ingespoten.

Urotoxische coëfficienten.

1886 en 1887 Aanzienlijke Snelheid.	1889 Geringere Snelheid.
OBSERVATION IV.	OBSERVATION I.
1,617	0,205
1,764	0,138
0,817	0,264
1,035	0,302
0,818	0,211
0,286 (postkritische hypotoxische coëfficient).	0,191 } postkritische hypo- 0,132 } toxische coëfficient.
OBSERVATION V.	OBSERVATION II.
1,143	0,231
0,704	0,407
0,287 (postkritische hypotoxische coëfficient).	0,424
	0,203 } postkritische hypo- 0,147 } toxische coëfficient.
	OBSERVATION III.
	0,196
	0,247
	0,557
	0,299
	0,158 } postkritische hypo- 0,159 } toxische coëfficient.

Aangezien deze schrijvers, wier studie tot de beste over urotoxiciteit behoort, eerst in 1889 nauwkeurig op de snelheid van injectie zijn gaan letten, *in het laboratorium van* BOUCHARD, is het waarschijnlijk, dat BOUCHARD zelf er in 1884 evenmin veel aandacht aan heeft geschonken, behalve bij die experimenten, waar hij de snelheid uitdrukkelijk vermeldt; en men ziet welken belangrijken invloed de snelheid van injectie op de verkregen cijfers heeft. Uit het onderzoek van GOLDFLAM blijkt eveneens de invloed van de snelheid der injectie op de grootte der urotoxische coëfficienten. Zoo vond deze schrijver bij zijnen patient in gezonde dagen veel lagere coëfficienten dan de door BOUCHARD als normaal opgegeven coëfficient 0,464. De door GOLDFLAM gevonden coëfficienten wisselden van 0,097 tot 0,172.

De snelheid van injectie die BOUCHARD gebruikte, was waarschijnlijk ± 10 cM³ per minuut, die van GOLDFLAM was 3 à 3,5 cM³ per minuut.

Zelf heb ik ook den invloed der snelheid van injectie ondervonden zooals onder anderen het volgende voorbeeld leert:

α. Urine van een normaal persoon, wegende 61 kilogr. verzameld gedurende 24 uren, van 29 Aug. '95 tot 30 Aug. '95. Hoeveelheid 1450 cM³. S. G. 1027. Reactie zuur.

Op de gewone wijze den 30 Aug. geïnjicieerd aan een konijn, wegende bruto 1,85 kilogr. (netto 1,43). *Snelheid der injectie* 15 cM³ *per minuut.* Dood bij 70 cM³, sterke myosis, geringe exophthalmus, convulsies Men berekent gemakkelijk urotoxische coëfficient bruto 0,639, netto 0,485.

β. Dezelfde urine geïnjicieerd aan een konijn wegende bruto 2 kilogr. (netto 1,51 kilogr.).

Snelheid der injectie 10 cM³. *per minuut.*

Hevige convulsies, exophthalmus, myosis. Dood bij 84 cM³.

Urotoxische coëfficient bruto 0,565, netto 0,427.

γ) Dezelfde urine geïnjicieerd aan een konijn, wegende

bruto 2 kilo (netto gewicht werd ten gevolge eener vergissing niet opgeteekend), *Snelheid der injectie* 20 cM³. *per minuut.*

Hevige convulsies, exophthalmus, sterke myosis. Dood bij 62 cM³. Urotoxische coëfficient bruto 0,766. In geen der drie gevallen trad mictie op.

Naar gelang dus de snelheid bedroeg 10 cM³. of 20 cM³., was de (bruto) coëfficient 0,565 of 0,766.

Ook Mairet et Bosc [1]) wijzen op den grooten invloed der injectie-snelheid. Deze onderzoekers vonden niet alleen quantitatieve maar ook qualitatieve verschillen, indien zij de snelheid der inspuiting varieerden: „lorsque nous injections *trop rapidement* l'urine à nos lapins, nous produisions l'exophthalmie et nous amenions la mort à des doses bien inférieures à celles que nous avons indiquées. Dans ces cas, en outre le myosis était plus rapide et plus marqué." De snelheid waarmede Mairet et Bosc de konijnen inspoten bedroeg 4 cM³. per minuut. Zij vonden, dat de hoeveelheid normale urine, afkomstig van personen tusschen 22 en 33 jaar, die in staat was 1 kilo konijn te dooden, gemiddeld 67 cM³. bedroeg.

In een werk, waarop we later nog zullen moeten terugkomen, spreekt ook Paul Masoin de meening uit, dat de snelheid van injectie een factor is „d'une importance capitale." De verschillen in de waarden voor de doodelijke dosis eener strychnine-oplossing die deze schrijver eenerzijds en Godart et Slosse anderzijds vonden, schrijft hij toe aan de verschillende snelheid waarmeê zij injicieerden. Wij begrijpen echter niet de redeneering van dezen onderzoeker. Want hij vond de dosis letalis kleiner dan Godart et Slosse terwijl dezen met grooter snelheid injicieerden; men zou toch verwachten, dat hoe sneller men injicieert, des

[1]) Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normale. Arch. de physiologie, 1891, p. 272.

te giftiger de oplossing zal werken en des te geringer men dus de dosis letalis zal vinden.

Een ernstig bezwaar in de methode van Bouchard is de moeielijkheid om nauwkeurig de hoeveelheid urine te bepalen, die men injicieeren moet om een proefdier te dooden. Het is duidelijk, dat men ter bepaling van eenen urotoxischen coëfficient moet blijven „doorspuiten" totdat het konijn dood is; immers eindigt men vroeger, dan weet men niet of het dier de letale dosis heeft ontvangen.

Veronderstellen wij bijvoorbeeld dat wij urine inspuiten in de oorvena van een konijn en dat bij 45 cM³. convulsies optreden, exophthalmus, opisthotonus. Wij kunnen dan zeker zijn, dat het dier enkele oogenblikken later zal sterven. Toch mogen wij nu niet ophouden met spuiten, want men zou kunnen tegenwerpen: waarom dan niet opgehouden bij 30 cM³. of bij 40 cM³. Wellicht was dit reeds voldoende om den dood te veroorzaken.

Wij mogen derhalve de injectie eerst eindigen op het oogenblik dat wij de laatste respiratie waarnemen. Nu is het echter à priori te verwachten, dat er *in den duur van het sterven* belangrijke verschillen bij de verschillende individuen zullen bestaan. Wij bedoelen dit: indien men aan twee zooveel mogelijk gelijke proefdieren een zelfde doodelijke hoeveelheid van een alkaloïd injicieert, dan zal het niettemin zeer toevallig zijn, indien beide dieren juist op hetzelfde oogenblik de *laatste* respiratiebeweging volbrengen. Licht zal bij het ééne deze laatste respiratie één of meer minuten vroeger optreden dan bij het andere. Wat voor het snelwerkend alkaloïd geldt, geldt in nog meerdere mate voor de veel langzamer doodende urine. In ééne minuut wordt echter 10 cM³. geïnjicieerd. Sterft dus door de inspuiting van eene zelfde urine, van twee konijnen het eene twee minuten vroeger dan het andere, dan krijgt men een verschil van 20 cM³. in de doodelijke dosis. Wel is waar wordt dit verschil kleiner, wanneer men de snel-

heid van injectie geringer neemt; daar staat echter tegenover dat bij langzame injectie de individueele verschillen der proefdieren tegen den schadelijken invloed der urine veel meer op den voorgrond zullen treden.

De bovenvermelde bronnen van fouten zijn, naar het ons dunkt, voldoende om te verklaren hoe het komt, dat zelfs indien men onder zooveel mogelijk gelijke omstandigheden een urine injicieert aan twee konijnen, die zooveel mogelijk gelijk zijn, men niettemin voor de urotoxische coëfficienten zeer verschillende waarden zal kunnen vinden. Zoo b. v. in het volgende geval:

2730 cM.^{3} urine van vrouw v. d. B., lijdende aan tuberculosis pulmonum, wegende 49 kilogr., verzameld van 's middags 12 uur, 2 Aug. '95 tot 's middags 12 uur 3 Aug. '95. S. G. 1013. Geen albumen, reactie zuur.

Deze urine wordt ingespoten aan een konijn, wegende bruto 1,8 kilogr. (maag-darminhoud 0,280 kilogr.) Dood na 270 cM^3. Snelheid der injectie 10 cM^3. per minuut. Pupillen puntvormig, exophthalmus, *vrij frequente mictie*, defaecatie. Hevige convulsies. Post mortem klopt het hart. Urotoxische coëfficient bruto $\frac{2730 \times 1{,}8}{270 \times 49} = 0{,}371$ (netto 0,314).

Dezelfde urine onmiddellijk daarna geïnjicieerd aan een konijn uit hetzelfde nest, wegend bruto 1,65 kilogr. (maag-darminhoud 0,278 kilogr). Snelheid der injectie 10 cM^3. per minuut. Dood na 167 cM^3. Puntvormige pupillen, exophthalmus, *geen mictie*. Vrij hevige convulsies. Het hart klopt post mortem.

Urotoxische coëfficient bruto 0,550 (netto 0,457).

Derhalve onder volkomen gelijke omstandigheden een vrij aanzienlijk verschil in coëfficient. Bovendien bij het eerste konijn vrij frequente mictie, bij het tweede geen urineloozing [1]).

[1]) Bij de autopsie werd macroscopisch niets abnormaals aan de nieren van het tweede konijn gezien. Waren er wellicht microscopische veranderingen reeds *vóór de injectie* aanwezig? 't Doet er

Een dergelijk verschil in urotoxischen coëfficient van dezelfde urine bij twee opvolgende bepalingen vindt men in de reeds geciteerde studie van GOLDFLAM [1]):

Proef 8. Urine, S. G. 1018, geïnjicieerd aan een konijn, wegende 1050 gr. Dood na 33 cM.^{3}, geïnjicieerd in 12 minuten. (Snelheid dus 2,7 cM.^{3} per minuut). Urotoxische coëfficient 0,796.

Proef 9. *Dezelfde urine op denzelfden dag* geïnjicieerd aan een ander konijn, wegende 980 gr.

Dood bij 47 cM.^{3}. Snelheid der injectie 3 cM.^{3} per minuut.

Urotoxische coëfficient 0,473.

Dezelfde urine geeft dus in het ééne geval een coëfficient 0,796, in het andere een coëfficient 0,473, dat is een verschil van 0,323.

Gaan wij nu eens een van de door BOUCHARD aangehaalde experimenten na, b. v., dat waaruit hij meent te kunnen bewijzen, dat de urine, gedurende den slaap gesecerneerd, minder toxisch is dan die, welke gedurende de waakperiode wordt afgescheiden [2]).

I. Van een volwassen, gezond individu, wegende 81,7 kilogr. wordt de urine verzameld in drie porties:

Waakurine.	1°.	van	7	uur	15	tot	3	uur	15	's middags.
	2°.	„	3	„	15	„	11	„	15	's avonds.
Slaapurine.	3°.	„	11	„	15	„	7	„	15	's morgens.

weinig toe: Wat wij hier willen aantoonen is, dat waar men verschillen in den urotoxischen coëfficient vindt, dit o. a. veroorzaakt kan worden door individueele verschillen der proefdieren. Bezwaarlijk zou men den eisch kunnen stellen bij elke toxiciteitsbepaling de organen microscopisch te onderzoeken. Zeker is het, dat degenen die BOUCHARD's methode gebruikten, hunne cijfers mededeelen zonder dergelijk onderzoek, dat trouwens, voor de praktijk althans, de methode onbruikbaar zou maken.

[1]) Loc. cit. S. 278.

[2]) BOUCHARD l. c. p. 40.

II. Een paar dagen later wordt, blijkbaar van dezelfde persoon, de urine verzameld in 2 gedeelten:

1e gedeelte van 16 uren. . . (Waakperiode.)
2e „ „ 8 „ . . . (Slaapperiode.)

Geval I.

1. Hoeveelheid urine der 1e periode bedraagt 365 cM³, [1]) S. G. 1027. Dood bij 20 cM³. per kilogr. konijn.

Urotoxische coëfficient dus $\frac{365}{20 \times 81{,}7} = 0{,}223$. . ($\alpha$.)

2. Hoeveelheid der 2e periode = 320 cM³. S. G. 1028. Dood bij 25 cM³. per 1 kilogr.

Urotoxische coëfficient $\frac{320}{25 \times 81{,}7} = 0{,}156$. . . . ($\beta$.)

3. Hoeveelheid der 3e periode: 220 cM³. S. G. 1031. Dood bij 28,75 cM³. per kilogr. konijn.

Urotoxische coëfficient $\frac{220}{28{,}75 \times 81{,}7} = 0{,}093$ . . (γ.)

Geval II.

1. Hoeveelheid der 1e periode (gedurende 16 uur) 700 cM³ S. G. 1028. Dood bij 26,74 cM³. per kilogr.

Urotoxische coëfficient $\frac{700}{26{,}74 \times 81{,}7} = 0{,}320$ . . (A.)

2. Hoeveelheid der 2e periode (8 uur) was 225 cM³ S. G. 1034. Dood bij 29,81 cM³. per kilogr.

Urotoxische coëfficient $\frac{225}{29{,}81 \times 81{,}7} = 0{,}092$ . . (B.)

Hieruit leidt Bouchard de wet af, dat de toxiciteit der waakurine grooter is dan die der slaapurine, en dat in de waakperiode de gedurende de eerste helft geloosde urine giftiger is dan de urine, gedurende de tweede helft gesecerneerd.

Bezien wij deze cijfers eens nader, dan blijkt, dat

[1]) In Bouchard (p. 39) staat 865 cM³. Uit hetgeen er verder op volgt blijkt echter dat dit een drukfout is; moet zijn 365 cM³.

inderdaad α grooter is dan β en β grooter dan γ. Evenzoo is A grooter dan 2B. De verschilllen zijn echter zeer gering. Inderdaad:

$$\alpha - \beta = 0{,}067.$$
$$\beta - \gamma = 0{,}063.$$
$$A - 2B = 0{,}136.$$

Dat het niet geoorloofd is, in aanmerking nemende de gebreken der methode, uit deze zeer kleine verschillen, een physiologische wet af te leiden, wordt nog duidelijker uit de volgende overweging.

De coëfficient der gezamenlijke waakurine van geval I:

$$\alpha + \beta = 0{,}379,$$

die van geval II was

$$A = 0{,}320.$$

Hier heeft men dus de urotoxische coëfficienten van de urine gedurende twee waakperioden van een zelfde gezond individu, op twee dagen dicht bij elkander gelegen (15 September en 19 September 1885). Het verschil daarvan is 0,059 dus bijna even groot als de verschillen waaruit Bouchard [1]) zijn wet afleidde. Dit verschil 0,059 wordt echter met stilzwijgen voorbijgegaan.

Vergelijken wij nu hiermede het boven (blz. 36) aangehaalde geval van Goldflam, die voor eenzelfde urine, achtereenvolgens bij twee konijnen ingespoten, als coëfficienten kreeg 0,796 en 0,473, dat is een verschil van 0,323, dan blijkt toch wel overtuigend, dat de cijfers van Bouchard geen recht gaven tot de gevolgtrekking, die hij er uit heeft afgeleid.

[1]) Door Bouchard worden de urotoxische coëfficienten in deze voorbeelden berekend tot 4 decimalen nauwkeurig. De hoeveelheid urine, die 1 kilo dier doodt, tot in twee decimalen nauwkeurig; bijvoorbeeld op p. 41 is 1 kilo dier gedood door 26,74 cM³. Wilden de twee laatste decimalen zin hebben, dan zou men de hoeveelheid, die het heele dier doodt, moeten aflezen tot $\frac{1}{10}$ cM³. nauwkeurig!

Ook zou volgens Bouchard de „slaapurine" altijd duidelijk convulsieve, de „waakurine" narcotiseerende eigenschappen hebben. Deze waarneming heb ik niet bevestigd gevonden, hetgeen blijkt uit het volgende experiment:

(2 Sept. 1895). *α*) 440 cM³. urine van een normaal persoon, wegende 61 kilo, S.G. 1018, reactie zuur, verzameld van 8 uur 's morgens tot 4 uur 's namiddags (waakurine), ingespoten aan een konijn, wegende bruto 1,800 kilo. (netto 1,340). Snelheid der injectie 10 cM³. per minuut. *Zeer heftige* convulsies, beginnende nadat het dier 20 cM³. ontvangen heeft. Sterke myosis en exophthalmus. Het hart klopt post mortem. Dood bij 55 cM³.

Men vindt:

urotoxische coëfficient bruto $\frac{1{,}8 \times 440}{55 \times 61}$ = ... 0,236

urotoxische coëfficient netto $\frac{1{,}34 \times 440}{55 \times 61}$ = ... 0,175

β) 840 cM³. van dezelfde persoon, S. G. 1012, zuur reageerend, verzameld van 12 uur 's nachts tot 8 uur 's morgens (slaapurine), geïnjicieerd aan een konijn, wegende 2,21 kilo (netto 1,84 kilo). Snelheid der injectie 10 cM³. per minuut. Van af 150 cM³. voortdurend uiterst lichte, tremorachtige trekkingen. Geen aanzienlijke convulsies. Speekselvloed. Het hart klopt post mortem. Dood bij 372 cM³. Geringe exophthalmus, matige myosis, herhaalde malen mictie. Geen defaecatie.

Men vindt als urotoxischen coëfficient:

bruto $\frac{2{,}21 \times 840}{372 \times 61}$ = ... 0,082

netto $\frac{1{,}84 \times 890}{372 \times 61}$ = ... 0,068

Uit deze injectie blijkt allereerst, dat de slaapurine in dit geval minder toxisch was dan de waakurine en vervolgens dat zij in 't geheel geen convulsieve eigenschappen bezat.

Dat de hoeveelheid (β) zoo aanzienlijk was (840 cM³.), wordt verklaard, doordat de persoon, alvorens te gaan slapen, een vrij aanzienlijke hoeveelheid vloeistof had gebruikt (n. l. 1 $\times$ 150 cM³. melk en 3 $\times$ 150 cM³. water). Dit experiment bewijst, naar 't mij voorkomt, dat de toxische werking der urine niet alleen afhankelijk zijn kan van chemische giften. Want door het drinken eener groote hoeveelheid vloeistof kan wel de oplossing der chemische giften minder geconcentreerd zijn geworden, maar de absolute hoeveelheid der toxines, gedurende 24 uur geleverd, en dus ook de urotoxische coëfficienten, zouden in zulk een geval toch dezelfde moeten zijn als gewoonlijk, zooals Bouchard dan ook aanneemt. In het boven medegedeelde voorbeeld was de urotoxische coëfficient echter zeer gering geworden door de verdunning. Derhalve kunnen de toxische verschijnselen slechts voor een deel worden toegeschreven aan chemische invloeden.

Ofschoon wij dus, alleen op grond van de boven medegedeelde overwegingen, van meening waren, dat tegen de methode van Bouchard ernstige bedenkingen te maken waren, hebben wij toch een onderzoek in den geest van Bouchard ingesteld, omdat wij meenden, dat wij op die wijze, door ervaring geleerd, wellicht nog beter in staat zouden zijn, de proefnemingen van anderen en de daarmede verkregen resultaten te beoordeelen.

Wij stelden ons voor na te gaan, of bij tuberculosis pulmonum qualitatieve of quantitatieve afwijkingen in de urine-giftigheid bestonden en of er verschil te constateeren zou zijn in de toxiciteit der urine in het koortsstadium geloosd, en van die gedurende de afebrile periode afgescheiden.

Op grond van de resultaten bij pneumomie en malaria verkregen, zou men kunnen verwachten dat de toxines, in het koortsstadium bij febris hektica opgezameld, gedurende het stadium der normale temperatuur uit het

lichaam zouden worden verwijderd, en aldus de urotoxische coëfficient zou worden verhoogd.

I. Alida L. lijdende aan tuberculosis pulmonum. Sterke percutorische en auscultatorische afwijkingen. Eetlust gering. Geringe intermitteerende koorts.

De urine wordt dagelijks in twee porties verzameld, de eene van 12 uur 's nachts tot 12 uur 's morgens, de andere van 12 uur 's morgens tot 12 uur 's nachts, behalve den eersten dag, toen de urine van 24 uren werd onderzocht.

Het gewicht van patiente bedroeg 53 kilogram.

1. 575 cM³. urine van 19 Juli '95 (12 uur middag) tot 20 Juli '95 (12 uur middag).

Reactie zuur, veel uraten, S. G. 1026.

Temperaturen:

	12 u. middag	3 u.	6 u.	12 u. nacht	3 u.
19 Juli	37,9	38,6	38,3	37,3	37,1
20 Juli	36,8				

Urine nauwkeurig geneutraliseerd met Na_2CO_3, gefiltreerd en bij kamertemperatuur geïnjicieerd in de oorvena van een konijn, wegende bruto 1,740 kilogr. (netto 1,11). Hevige convulsies, puntvormige pupillen, exophthalmus. Dood bij 56 cM³.

Dus 1,74 kilogr. konijn worden gedood

		door 56 cM³.
1	„	„ 32,2 „
575	cM³. dooden	17,85 kilogr. konijn.
Urotoxische coëfficient		0,337

2*x*. *Koortsstadium.*

420 cM³. urine van 20 Juli '95 (12 u. middag) tot 20 Juli '95 (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1015. Helder.

Temperaturen:

	12 u. middag	3 u.	6 u.	12 u. nacht
20 Juli	37,1	38,7	38,8	38.4

Injectie als boven. Weinig convulsies, pupil matig nauw, geen exophthalmus. Dood bij 128 cM³.

Gewicht konijn bruto 2,21 kilogr. (netto 1,79 kilogr.)

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient [1] . . . 0,137

2β. *Koortsvrij stadium.*

220 cM³ urine van 20 Juli '95 (12 u. nacht) tot 21 Juli (12 u. middag). Reactie zuur, S. G. 1014.

Temperaturen:

	12 u. nacht	3 u.	7 u. morgen	9 u.	12 u.
20 Juli					
21 Juli	38,4	37,2	36,5	37	38

Injectie als boven.

Hevige convulsies, puntvormige pupil, exophthalmus.

Dood bij 70 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,86 kilogr. (netto 1,46 kilogr.)

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient . . . . . 0,110.

3α. *Koortsstadium.*

220 cM³ urine van 21 Juli (12 u. middag) tot 21 Juli (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1032.

Dood bij 42 cM³, geen exophthalmus.

(Niet meêgerekend wegens vermoeden op luchtembolie).

3β. *Koortsvrij stadium.*

Urine van 22 Juli (12 u. nacht) tot 22 Juli (12 u. middag) wordt bij ongeluk weggegooid.

4α. *Koortsvrij stadium.*

230 cM³. van 22 Juli (12 u. middag) tot 22 Juli (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1027.

[1]) D. i. coëfficient dezer urine van 12 uren.

Temperaturen :

12 u. middag	3 u.	6 u.	8 u.	12 u. nacht.
37,4	37,8	37,	37,5	37,2

Injectie als boven.

Convulsies, myosis, exophthalmus.

Dood bij 55 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,95.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient. . . . . 0,153.

4β. *Koortsvrij stadium.*

160 cM³. urine van 22 Juli (12 u. nacht) tot 23 Juli (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1028.

Temperaturen.

12 u. nacht	3 u.	7 u.	8 u.	12 u. middag.
37,2	36,9	36,3	37,2	38,4

Injectie als boven.

Hevige convulsies, puntvormige pupillen. Geringe exophthalmus. Frequente mictie. Hart staat stil onmiddellijk na den dood.

Dood bij 40 cM³.

Gewicht konijn bruto 2 kilogr.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient 0,151

5α. *Koortsstadium.*

320 cM³. urine van 23 Juli (12 u. middag) tot 23 Juli (12 u. nacht).

S. G. 1030.

Matige convulsies en exophthalmus.

Gewicht konijn bruto 1,77 kilogr.

Dood bij 65 cM³.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient. 0,164

Temperaturen :

12 u. middag.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. nacht.
38,4	38,9	38,7	38,4	38,1

5β. *Koortsvrij stadium.*

220 cM³. urine van 23 Juli (12 u. nacht) tot 24 Juli (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1030.

Temperaturen:

(23 Juli) 12 u. nacht.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. middag (24 Juli).
38,1	37,5	36,7	37,4	38,3

Injectie als boven.

Sterke convulsies, sterke exophthalmus, frequente mictie.

Dood bij 72 cM³.

Gewicht konijn bruto 2,38 kilogr.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient 0,138.

6α. *Koortsstadium.*

310 cM³. urine van 24 Juli (12 u. middag) tot 24 Juli (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1020.

Pupillen matig nauw, geringe exophthalmus, matige convulsies.

Gewicht konijn bruto 2,58 kilogr.

Dood bij 110 cM³.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient. 0,137

6β. *Koortsstadium.*

80 cM³. van 24 Juli (12 u. nacht) tot 24 Juli (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1025.

Temperaturen:

(24 Juli) 12 u. nacht.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. middag (25 Juli).
38	37,3	36,9	37,7	38,6

Injectie als boven.

Sterke exophthalmus, puntvormige pupillen, hevige convulsies.

Gewicht konijn bruto 1,90.

Dood bij 31 cM³.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient 0,091.

7α. *Koortsstadium.*

340 cM³. urine van 25 Juli (12 u. middag) tot 25 Juli. (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1027.

Temperaturen :

12 u. middag.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. nacht.
38,6	38,9	38,7	39	38,3

Bij drie konijnen werd deze urine achtereenvolgens ingespoten. Telkens mislukte echter de injectie door toevallige omstandigheden (verwonding der vena auric. en urine infiltratie van het celweefsel). Ten slotte, bij het laatste, ontstond op het einde der proef luchtembolie. Toen waren ingespoten 65 cM³.

Gewicht konijn bruto 2,5 kilogr.

Derhalve kan het konijn minstens verdragen 65 cM³.

1 kilogr. minstens. . . . . 26 cM³.

De geheele hoeveelheid urine doodt dus minder dan 13,1 kilogr. konijn.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient is dus kleiner dan 0,247.

7β. *Koortsvrij stadium.*

120 cM³. urine van 25 Juli (12 u. nacht) tot 26 Juli (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1025.

Temperaturen :

(25 Juli) 12 u. nacht	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. middag (26 Juli).
38,3	37,4	36,7	37,7	39,3.

Injectie als boven.

Matige convulsies, pupillen niet puntvormig, geringe exophthalmus.

Dood bij 50 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,85.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient . . . . . 0,107.

8α. *Koortsstadium.*

590 cM³. urine van 26 Juli (12 u. middag) tot 26 Juli (12 u. nacht).

Reactie zuur, S. G. 1019.

Temperaturen:

12 u. middag.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. nacht.
39,3	38,8	38,6	38,3	38,3

Injectie als boven.

Weinig convulsies, exophthalmus matig, nauwe pupillen, speekselvloed.

Dood bij 110 cM³.

Gewicht konijn bruto 2,090 kilogr.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient. . . . . 0,211.

8β. *Koortsstadium.*

205 cM³. urine van 26 Juli (12 u. nacht) tot 27 Juli (12 u. middag).

S. G. 1019. Reactie zuur.

Injectie als boven.

Weinig convulsies, sterke exophthalmus.

Temperaturen:

12 u. nacht.	3 u.	6 u.	9 u.	12 u. middag.
38,3	37,2	37,1	37.3	38,5

Dood bij 76 cM³.

Gewicht konijn bruto 2,01.

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient 0,102.

In al deze gevallen was de urine eiwitvrij.

Behalve in geval 4β klopte steeds het hart post mortem.

De snelheid der injectie bedroeg 10 cM³. per minuut.

II. Necltje O., oud 13 jaar, wegende 24 kilogr., lijdende aan tuberculosis pulmonum, heeft sinds opname herhaaldelijk haemoptyse gehad, sterke objectieve afwijkingen.

1) 1940 cM³. urine van 29 Juli '95 (12 u. middag) tot 30 Juli '95 (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1015.

Temperaturen:

	7 u.	12 u.	6 u.	12 u.	3 u.	5 u.
(30 Juli)		37,8	38,2	37,6	37,4	37,1
(30 Juli)	37,1	38				

Injectie als boven. Snelheid 10 cM³. per minuut.

Pupil matig nauw, matig sterke convulsies. Post mortem klopt het hart nog.

Corneareflex verdwijnt bij 123 cM³.

Dood bij 131 cM³.

Gewicht konijn 2,19 kilogr.

Urotoxische coëfficient 1,35.

2) 1670 cM³. urine van 30 Juli (12 u. middag) tot 31 Juli (12 u. middag).

Reactie zuur, S. G. 1013.

Temperaturen:

		middag.		nacht.		
	7 u.	12 u.	6 u.	12 u.	3 u.	5 u.
(30 Juli)		38,	38,	37,7	37,5	37,9
(31 Juli)	37,4	38,1				

Dood bij 250 cM³. onder zeer lichte, tremor-achtige convulsies, frequente mictie, exophthalmus, matig nauwe pupillen. Hart klopt post mortem. Injectie als boven, maar langzaam 5 cM³. per minuut (duur der injectie 50 minuten).

Gewicht konijn 2,5 kilogr.

Urotoxische coëfficient 0,695

III. Vrouw S., lijdende aan tuberculosis pulmonum. Objectieve afwijkingen gering, daarentegen hooge temperatuursverheffingen. Gewicht 45 kilogr.

Temperaturen :

	morgen.		middag.			nacht.		
	7 u.	9 u.	12 u.	3 u.	6 u.	8 u.	12 u.	3 u.
11 Aug.	36,5	37,7	37,5	38.5	38,9	38,8	38,2	37,4
12 Aug.	37,5	37,3.						

460 cM³. urine van 11 Aug. '95 (12 u. nacht) tot 12 Aug. '95 (8 u. morgen). S. G. 1010, zuur reageerende.

Injectie als boven. Nadat 225 cM³ geïnjicieerd waren, een experiment, dat 25 minuten duurde, werd dit gestaakt. De injectie geschiedde met zoo goed als volkomen eenparige snelheid. Geen convulsies doch slechts enkele tremorachtige trekkingen. Na het einde der injectie was het dier monter. Gewicht konijn 1,57 kilogr.

1 kilogr. konijn verdroeg dus meer dan 143 cM³. urine.

De geheele hoeveelheid urine was dus niet in staat te dooden 3,22 kilogr. konijn.

De gedeeltelijke urotoxische coëfficient (per 8 uren) was dus aanzienlijk minder dan 0,071.

De (berekende) geheele urotoxische coëfficienten derhalve aanzienlijk minder dan 0,214.

2*α*. *Koortsstadium.*

700 cM³. van 12 Aug. (8 u. morgen) tot 12 Aug. (12 u. nacht.) S. G. 1020, reactie zuur.

Temperaturen :

	morgen.		middag.				nacht.	
	7 u.	9 u.	12 u.	3 u.	6 u	8 u.	12 u.	3 u.
12 Juli	37,5	37,3	38,5	38,9	39,2	38,9	38,3	

Injectie als boven. Snelheid 10 cM³. per minuut.

Duur der injectie 9 minuten.

Matige convulsies. Dood in coma. Post mortem klopt het hart nog. Sterke exophthalmus, puntvormige pupillen. Konijn heeft tweemaal geurineerd.

Bij 75 cM³. ontstaat exophthalmus en verdwijnt cornea-reflex.

Dood bij 90 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,770 kilogr. (netto 1,420 kilogr.)

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient (per 16 uren) 0,306.

Berekende geheele urotoxische coëfficient per 24 uren 0,459.

2β. *Koortsvrij stadium.*

370 cM³. urine van 12 Aug. (12 u. nacht) tot 13 Aug. (8 u. morgen). S. G. 1018, reactie zuur.

Temperaturen:

	morgen.		middag.			nacht.	
	7 u.	9 u.	12 u.	3 u.	6 u.	12 u.	3 u.
12 Aug.						38,3	37,5
13 Aug.	36,5	37,2	37,7				

Injectie als boven. Snelheid 10 cM³. per minuut. Duur der injectie 8,5 minuut.

Dood in coma. Bij 50 cM³. enkele convulsies, exophthalmus bij 70 cM³. en convulsies, verdwijnen van corneareflex. Puntvormige pupillen.

Het hart klopt post mortem.

Dood bij 87 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,52 kilogr. (netto 1,12 kilogr.)

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient (per 8 uren) 0,143.

Berekende geheele urotoxische coëfficient (per 24 uren) 0,429.

Werkelijke geheele urotoxische coëfficienten (door optelling van die van 2α en van 2β) . . . . . 0,449.

3α. *Koortsstadium.*

1150 cM³ urine van 15 Aug. (8 u. morgen) tot 15 Aug. (12 u. nacht). S. G. 1010, reactie zuur.

Temperaturen:

8 u.	12 u. (middag)	3 u.	6 u.	8. u.	19 u. (nacht)
37	38.4	39.9	39.4	37.7	37.4.

Injectie als boven. Duur der injectie 12 minuten. Snelheid 10 cM³ per minuut.

Sterke convulsies, dood in coma. Matig nauwe pupillen. Geringe exophthalmus. Het hart klopt nog post mortem. Frequente mictie. Eerste convulsies treden op bij 30 cM³.

Dood bij 122 cM³.

Gewicht konijn bruto 1,630 kilogr. (netto 1,090 kilogr.)

Gedeeltelijke urotoxische coëfficient (per 16 uren) 0,342.

Berekende geheele urotoxische coëfficient (per 24 uur) 0,513.

3β. *Koortsvrij stadium.*

290 cM³. urine van 15 Aug. (12 u. nacht) tot 16 Aug. (8 u. morgen) S. G. 1018, reactie zuur.

Injectie als boven. Matige convulsies, matige exophthalmus, puntvormige pupillen. Hart klopt post mortem nog. Snelheid der injectie 10 cM³. per minuut.

Temperaturen:

12 u. (nacht)	3 u.	7 u.	9 u. (morgen)
37.4		37.5	37.7.

Gewicht konijn 1,64 kilogr.

Dood bij 70 cM³. — Gedeeltelijke urotoxische coëfficient (per 8 uren) 0,151

Berekende geheele urotoxische coëfficient (per 24 uren) . . 0,453

Werkelijke geheele urotoxische coëfficient (3α + 3β) . . 0,493

De volgende tabel maakt het overzicht gemakkelijker:

Datums 1895.	Uren.	Temperaturen. 12 u. 3 u. 6 u. 9 u.	Hoeveelheid urine (gedeeltelijk).	Hoeveelheid urine (per 24 uren).	S. G.	Hoeveelheid urine die 1 kilo dier doodt.	Gedeeltelijke urotoxische coëfficient.	Geheele (werkelijke) urotoxische coëfficient.	
19 Juli tot 20 Juli.	12 u. middag	37,9, 38,6, 38,3,	—	575	1026	32,2		0,337	I. 1.)
	12 u. middag	37,3, 37,1, 36,8, 37, 37,1	—						
20 Juli tot 20 Juli.	12 u. middag	37,1, 38,7, 38,8,	420	640	1015	57,9	0,137	0,247	2α.)
	12 u. nacht	38,4,							
20 Juli tot 21 Juli.	12 u. nacht	38,4, 37,2, 36,5, 37,	220		1014	37,6	0,110		2β.)
	12 u. middag	38							
	Mislukt.								3.)
22 Juli tot 22 Juli.	12 u. middag	37,4, 37,8, 37, 37,5,	230	390	1027	28,	0,155	0,306	4α.)
	12 u. nacht	37,2							
22 Juli tot 23 Juli.	12 u. nacht	37,2, 36,9, 36,3, 37,2,	160		1028	20,	0,151		4β.)
	12 u. middag	38,4							
23 Juli tot 23 Juli.	12 u. middag	38,4, 38,9, 38,7, 38,4,	320	540	1030	36,7	0,164	0,302	5α.)
	12 u. nacht	38,1							
23 Juli tot 24 Juli	12 u. nacht	38,1, 37,5, 36,7, 37,4,	220		1030	30,2	0,138		5β.)
	12 u. middag	38,3							
24 Juli tot 24 Juli.	12 u. middag	38,3, 38,4, 38,1, 39,1,	310	390	1020	42,63	0.137	0,228	6α.)
	12 u. nacht	38							
24 Juli tot 25 Juli.	12 u. nacht	38, 37,3, 36,9, 37,7,	80		1025	16,4	0,091		6β.)
	12 u. middag	38,6							
25 Juli tot 25 Juli.	12 u. middag	38,6, 38,9, 38,7, 39,	340	460	1027	>26	<0,247	<0,354	7α.)
	12 u. nacht	38,3							
25 Juli tot 26 Juli.	12 u. nacht	38,3, 37,4, 36,7, 37,7,	120		1025	27,5	0,107		7β.)
	12 u. middag	39,3							

Datums 1895.	Uren.	Temperaturen. 12 u. 3 u. 6 u. 9 u.	Hoeveelheid urine (gedeeltelijk).	Hoeveelheid urine (per 24 uren).	S. G.	Hoeveelheid urine die 1 kilo dier doodt.	Gedeeltelijke urotoxische coëfficient.	Geheele (werkelijke) urotoxische coëfficient.	
									Vervolg I)
26 Juli tot 26 Juli.	12 u. middag	39,3, 38,8, 38,6, 38,3,	590		1019	52,6	0,211		8α.)
	12 u. nacht	38,3,		795				0,313	
26 Juli tot 27 Juli.	12 u. nacht	38,3, 37,2, 37,1, 37,3,	205		1019	37.8	0,102		8β.)
	12 u. middag	38,5,							
		middag. 7 u. 12 u. 6 u.							II.
—	—	nacht. 12 u. 3 u. 5 u.	—	—	—	—	—	—	
29 Juli tot 30 Juli.	12 u. middag	37,8, 38,2, 37.6, 37,4, 37,1,	—	1940	1015	59,8	—	1,35	1.)
	12 u. middag	37,1, 38,							
30 Juli tot 31 Juli.	12 u. middag	38, 38, 37,7, 37,5, 37,9,	—	1670	1013	100,	—	0,695	2.)
	12 u. middag	37,4, 38,1,							
11 Aug. tot 12 Aug.	12 u. nacht	38,2, 37,4,	460	—	1010	>143	<0,071	<0,214	III. 1.)
	8 u. morgen	37,5 37,3,							
12 Aug. tot 12 Aug.	8 u. morgen (7u.) 12 u. nacht	37,5, 37.3, 38,5, 38,9, (9u.) (12u.) (3u.)	700		1020	50,8	0,306		2α.)
	(16 uren)	39.2. 38,9, 38.3. (6u.) (8u.) (12u.)		1070				0,449	
12 Aug. tot 13 Aug.	12 u. nacht	38,3, 37,	370		1018	57,2	0,143		2β.)
	8 u. morgen (8 uren)	36,5, 37,2, 37,7,							
15 Aug. tot 15 Aug.	8 u. morgen								3α.)
	12 u. nacht (16 uren)	37, 38,4, 39,9 (8u.) (12u.) (3u.)	1150		1010	74,8	0.342		
15 Aug. tot 16 Aug.	12 u. nacht	39,4, 37,7, 37,4. 6 u. 8 u. 12 u.		1440				0,493	3β.)
	8 u. morgen (8 uren)	37,4, 37,5, 37.7.	290		1018	42,4	0,151		

Vergelijken wij de resultaten dier inspuitingen met hetgeen wij zagen bij de injectie van normale urine, dan konden wij tusschen de normale en de door ons gebruikte pathologische geen constante verschillen waarnemen, noch qualitatieve noch quantitatieve. In beide gevallen was de hoeveelheid urine, noodig om 1 kilogr. konijn te dooden, zeer wisselend; bij de pathologische vond ik als kleinste waarde 16,4 cM³. (geval 6β), als grootste meer dan 143 cM³. (geval III 1). Bij de injectie van *normale* urine was de kleinste door mij gevonden waarde ongeveer 15 cM³., (het gemiddelde van twee opvolgende inspuitingen derzelfde urine), de hoogste waarde 140 cM³. per kilogr. dier.

Van de urine, in het koortsstadium geloosd, kon 1 kilogr. konijn steeds meer verdragen dan van de in het koortsvrije stadium gesecerneerde urine, behalve in geval III 2). Het zou echter verkeerd zijn hieruit af te leiden, dat het organisme gedurende het koortsstadium een grootere hoeveelheid giftige stof bereidde, want wij zagen reeds (blz. 9) dat men ter vergelijking van de giftigheid der urines steeds het oog moet houden op de hoeveelheid gif per kilogr. mensch in 24 uren afgescheiden.

Vergelijken we de urotoxische coëfficienten, dan zien wij dat in den regel die van de gedurende het koortsstadium gesecerneerde urine iets grooter was, dan die van de afebrile urine. De verschillen zijn echter te gering dan dat wij er eenig besluit uit zouden durven trekken.

In de gevallen I en III 1) was de geheele urotoxische coëfficient (van de in 24 uren geloosde urine) kleiner dan normaal, in geval III 2) ongeveer gelijk aan de normale coëfficienten van Bouchard (0,464), in geval III 3) en II 2) iets grooter en in geval II 1) aanzienlijk grooter dan de normale. Ook hieruit zouden wij reeds daarom geen besluit durven trekken, omdat de urotoxische coëfficienten van normale urine door ons eveneens binnen ruime grenzen wisselend werden gevonden.

Ook qualitatieve verschillen tusschen de afebrile en febrile urine der lijders aan tuberculosis pulmonum of tusschen deze en normale urine vielen niet waar te nemen. In beide gevallen geleken de verschijnselen zeer op de door Bouchard beschrevene. In geenen deele konden wij echter bevestigd vinden dat, gelijk Bouchard [1]) en ook Lépine et Aubert [2]) beschrijven, de normale urine narkotiseerende, de pathologische daarentegen in den regel convulsieve eigenschappen zou hebben.

Ook bij de normale urine zagen wij in den regel wel degelijk „de grandes convulsions" optreden.

De myosis treedt vrij constant op, in het ééne geval echter veel vroeger en veel sterker dan in het andere.

Exophthalmus treedt bijna in alle gevallen van urine-injectie op, hoewel niet altijd even sterk. Ook bij langzamer injectie trad in onze experimenten exophthalmus op, in tegenstelling met hetgeen Mairet et Bosc [3]) waarnamen.

Met nadruk moeten wij er op wijzen (wij zullen later zien, waarom dit van belang is) dat de hoeveelheid urine, die de konijnen onder den invloed der injectie zoowel van normale als van pathologische urine loosden, in alle gevallen waar de geïnjiceerde urine niet een laag S. G. had, zeer gering was. *Dikwijls genoeg waterden zij in het geheel niet.* Wij hebben hieraan eerst later meer aandacht geschonken, zoodat wij, jammer genoeg, slechts bij weinige inspuitingen de hoeveelheid geloosde urine nauwkeurig hebben gemeten.

Toch was ons de geringe diurese bij de door ons ingespoten konijnen opgevallen, omdat Bouchard de normale urine de sterkst diuretisch werkende zelfstandigheid noemt [4]).

[1]) Leçons etc. p. 37.

[2]) Sur la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. Compt. rend. Ac. des Sc., 1885. t. 101.

[3]) Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normale (Arch. de physiol., 1891, p. 273).

[4]) Zie blz. 7.

Was het S. G. der urine laag, dan bestond er frequente mictie en was de hoeveelheid der geloosde urine aanzienlijk.

Hiermede in overeenstemming zijn de door SURMONT [1]) verkregen resultaten. Deze schrijver vermeldt 72 inspuitingen. In 49 gevallen daarvan staat *geen* urineloozing vermeld. In 11 gevallen bestond „miction" of „légère miction", n.l. bij de injectie van urines wier S. G. wisselde tusschen 1015 en 1021 (eens 1026 en eens 1023). In 12 gevallen bestond „polyurie", maar dit steeds onder den invloed van urines wier S. G. wisselde tusschen 1011 en 1015 (behalve eens 1017 en eens 1020). Derhalve bij urines van „gewoon" S. G. (dat is 1018 en hooger) is de hoeveelheid urine door de konijnen geloosd nul of gering (10 à 20 cM^3.). Indien men daarentegen zeer langzaam inspuit, gelijk MARETTE [2]), die 1 à 2 cM^3. per minuut inspoot, dan is de urineloozing veel aanzienlijker.

Ook MAIRET et BOSC, die met een snelheid van 4 cM^3. per minuut inspoten, vermelden dat de hoeveelheid geloosde urine aanzienlijk was.

Op eene enkele uitzondering na vonden wij steeds, dat bij de onmiddellijk na den dood (dat is na de laatste ademhaling) verrichte autopsie het hart nog klopte. Eenige oogenblikken na den dood werd de in den regel puntvormige pupil weer wijder. Grove afwijkingen vonden wij bij de autopsie niet; de longen waren gewoonlijk wat hyperaemisch.

Komen wij nog even terug op geval II. Hier was de coëfficient 0,695, dus verhoogd. Mag men hieruit nu afleiden dat patient een hoeveelheid toxische stoffen had afgescheiden, grooter dan normaal?

De hooge coëfficient blijkt veroorzaakt te zijn door de groote hoeveelheid, die patiente urineerde in verband met

---

[1]) Loc. cit.

[2]) MARETTE, Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire. Thèse de Paris, 1894.

haar lichaamsgewicht. Het konijn verdroeg 250 cM³. alvorens te sterven en gedroeg zich gedurende de injectie evenals men bij inspuiting eener physiologische NaCl-oplossing pleegt te zien. Ook daarmede kan men ten slotte een konijn dooden, als men slechts blijft doorspuiten, tenzij men evenals Dastre et Loye [1]) met juistheid de snelheid, drukking en temperatuur regelt. Uit den hoogen coëfficient blijkt naar het ons voorkomt alleen, dat patiente veel had gewaterd, waarschijnlijk omdat zij veel vloeistof had gebruikt [2]).

Evenzoo verdient geval III met een enkel woord te worden besproken.

Deze patiente was een sterk vermagerd individu. In het spaarzame sputum werden zeer veel tuberkelbacillen aangetroffen. De subjectieve toestand was zeer slecht. Zoo ergens, dan zou men hier verwachten dat patiente onder den invloed der toxines was. En wat bleek nu? Van de urine dezer patiente kon men 225 cM³. in de bloedbaan brengen van een konijn, zonder dat het dier er eenigen nadeeligen invloed van ondervond. Dit doet vermoeden dat bij infectie-ziekten de zaken minder eenvoudig zijn dan ze oppervlakkig lijken: productie van toxines en eliminatie ervan voornamelijk langs de nieren. 't Maakt misschien waarschijnlijk, dat die toxines in het lichaam veranderingen ondergaan om in onschadelijker producten te worden omgezet. Of zou men wellicht willen onderstellen, dat de urine daarom zoo weinig giftig was, omdat de gevormde toxines in het lichaam werden terug gehouden, en dat juist tengevolge dier retentie van abnormale en normale toxines, de subjectieve toestand van patiente zoo slecht was? Maar dan is het onbegrijpelijk dat, waar elken dag een groote hoeveelheid giftige stoffen

[1]) Nouvelles recherches sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. Archiv. de physiolog., 1889, p. 253.

[2]) Inderdaad gebruikte pat. 29 Juli o. a. 1 kop bouillon (200 gr.), 3 glazen soep, 12 glazen melk (2200 gr.) en den 30ᵉⁿ Juli o. a. 9 glazen melk (1350 gr.) 1 kop bouillon (200 gr.), 4 glazen soep (600 gr.).

werden teruggehouden, die een zeer nadeeligen invloed op patiente uitoefenden, deze niettemin nog vele maanden lang ongeveer op dezelfde hoogte bleef.

Ook ter verklaring van het feit dat de urotoxische coëfficient in het febrile stadium steeds hooger was dan in het afebrile stadium, behoeft men niet aan te nemen dat in het eerste geval een grootere hoeveelheid giftige stoffen geproduceerd werd dan in het laatste. Want in alle gevallen is de vermeerdering van den coëfficient te danken aan de grootere hoeveelheid urine gedurende het koortsstadium geloosd. Als men nu veronderstelt, en wij zullen later zien dat deze veronderstelling volkomen gewettigd is, dat de urine nog aan andere dan aan chemische eigenschappen een deel harer werking dankt, dan heeft men een niet minder eenvoudige verklaring der feiten.

Dat de hoeveelheid urine, in het koortsstadium geloosd, grooter was dan de hoeveelheid „afebrile" urine, kan geen bevreemding wekken. Het *koortsstadium* toch liep van 's middags 12 uur tot 's nachts 12 uur en de patienten gebruikten 's middags om half twaalf, dan bij den hoofdmaaltijd om twee uur, verder om half vier (koffie, thee, melk en dergelijke) en 's avonds om ± zeven uur de grootste hoeveelheid van hun vloeibaar voedsel [1]).

Opmerkelijk is het zeker, ofschoon voor de vraag die ons bezighoudt zonder belang, dat de dagurine hoewel in grootere hoeveelheid geloosd, niettemin in de meeste gevallen

[1]) Het is bekend, en de onderzoekingen van Roger hebben bevestigd, dat de urineloozing haar maximum bereikt van $^1/_2$ tot 1 uur, bij uitzondering 2 uur na den maaltijd „polyurie alimentaire".

Rekent men de cijfers van Roger om, dan krijgt men als gemiddelde verhouding van het urinequantum van nacht- en dagperiode (van 12 u. nacht tot 12 u. middag en van 12 u. middag tot 12 u. nacht) 593 cM^3/1032 cM^3.

(Roger. Note sur les variations quotidiennes de l'urine et de l'urée, Arch. d. Physiologie Juillet, 1895.)

een S. G. had gelijk aan dat van de nachturine. Te opmerkelijker, omdat men hier te doen had met phthisicae, bij wie men, reeds wegens het nachtzweet, het tegenovergestelde zou verwacht hebben.

Uit de resultaten onzer inspuitingen van urine bij phthisis pulmonum viel geen enkel besluit te trekken omtrent de uitscheiding van giftige stoffen langs de nieren. Ook al waren de cijfers veel meer sprekend geweest, indien wij bijv. regelmatig in het koortsstadium zeer hooge coëfficienten hadden gevonden, dan had, naar onze meening, dit evenmin iets kunnen leeren omtrent de productie of de eliminatie van toxines in die omstandigheden. Want het meten van urotoxische coëfficienten, de inspuiting van urines *in haar geheel* zal waarschijnlijk nooit meer licht brengen in de kennis der ziekten. Indien men in de urine in pathologische omstandigheden giftige stoffen verwacht, moet men trachten die in zuiveren toestand af te scheiden en hare eigenschappen te bestudeeren. Wil men die eigenschappen leeren kennen, door die stof in te spuiten in een slappe oplossing, waarin bovendien nog allerlei andere stoffen zijn bevat, met andere woorden, door injectie der urine in haar geheel, dan doet men als iemand die x en y wil oplossen als hem slechts één vergelijking ten dienste staat.

Want wij kennen nog lang niet met zekerheid alle factoren die de verschijnselen, bij injectie van normale urine optredende, teweegbrengen. Wel weten wij, dat daarbij talrijke momenten in het spel zijn, terwijl het aandeel dat elk dier momenten in de vergiftigingsverschijnselen heeft, niet bij elke urine even groot is.

Behalve de chemische werking der urinebestanddeelen doen zich, zooals wij reeds hebben te kennen gegeven, bij de injectie van urine physische invloeden gelden, waarmede men ten onrechte tot nu toe geen rekening heeft gehouden.

HOOFDSTUK III.

De bestanddeelen der normale urine ten opzichte van hunne giftigheid.

Tot nu toe is op de vraag, wat de oorzaak is van de giftige werking der normale urine, nog geen bevredigend antwoord gegeven.

Zoo vele onderzoekers zich met dit vraagstuk hebben bezig gehouden, zoo vele verschillende meeningen hebben zij uitgesproken.

Frerichs meende dat bij de proeven van Vauquelin et Ségalas, die ongefiltreerde urine in de bloedbaan brachten, de dood te wijten was aan verstopping der longcapillairen door epitheliën, in de urine bevat. Deze verklaring was echter gemakkelijk te weerleggen, want als men *gefiltreerde* normale urine inspuit, ziet men eveneens den dood volgen.

Sinds Feltz et Ritter[1]) een uitvoerige en zeer nauwkeurige studie ondernamen over de giftigheid der urine, en tot het besluit kwamen, dat de verschijnselen der uraemie veroorzaakt werden door de normaliter langs de nieren geëlimineerde kalizouten, is men achtereenvolgens de verschillende urine-bestanddeelen gaan beschuldigen als oorzaak van de experimenteele werking der geïnjicieerde urine. De één hield met Feltz et Ritter de kalizouten voor de oorzaak van den dood der proefdieren, de ander de organische be-

[1]) Gelijktijdig en onafhankelijk van hen kwam Astaschewsky tot hetzelfde besluit. (Petersburg, med. Wochenschr., 1881.)

standdeelen, het ureum, het kreatinine, de kleurstoffen. Aan de giftigheid der kalizouten twijfelt tegenwoordig wel niemand meer, de strijd loopt over den graad hunner toxiciteit; terwijl sommigen het slechts voor $^1/_3$ verantwoordelijk stellen, schrijven anderen er $^4/_5$ van de giftigheid der urine aan toe. Het is, naar het ons voorkomt, niet moeilijk in te zien, wat de reden is van dit verschil in meening.

Men spreekt altijd over de werking van *de* normale urine, zonder in het oog te houden, dat de normale urine in quantitatieve samenstelling zeer kan verschillen. Bovendien heeft men een methode gebruikt om het vraagstuk op te lossen, waartegen veel valt in te brengen. Men heeft n.l. denzelfden weg ingeslagen bij de studie van de giftige werking der urine, als bij de bepaling van de dosis letalis van sterk werkende alkaloïden, en dit is niet gerechtvaardigd. Indien, om een voorbeeld te nemen, 0,180 gr. kaliumchloride in 1 cM³. opgelost, in staat is 1 kilogr. konijn te dooden, mag men daaruit niet besluiten, dat dezelfde hoeveelheid kaliumchloride in 100 cM³. opgelost, den dood zal teweegbrengen, en nog veel minder is het geoorloofd de dosis letalis der verschillende urine-bestanddeelen te bepalen en dan bij elkander op te tellen, daarna de dosis letalis eener willekeurige urine experimenteel vast te stellen en dan deze twee grootheden met elkander te vergelijken. En toch heeft Bouchard, om aan te toonen dat in de normale urine zeer giftige, wat hunne chemische samenstelling betreft, nog onbekende lichamen bevat zijn, onder anderen deze wijze van redeneeren gebruikt.

Verder dient men in aanmerking te nemen, dat in de urine zeer veranderlijke bestanddeelen voorkomen, die bijv. door gisting, stoffen kunnen doen geboren worden, veel giftiger dan zij zelf zijn.

Gaan wij nu de giftigheid van elk der bestanddeelen der normale urine na, dan blijkt het volgende:

Het *ureum* bij dieren in de bloedbaan gebracht, heeft,

zooals de proeven van VAUQUELIN en SÉGALAS [1]) reeds leeren, geen schadelijke werking op het organisme. BOUCHARD kon 5,5 tot 6,3 gram ureum per kilogr. inspuiten alvorens het dier schade toe te brengen. Na exstirpatie der beide nieren zou ureum-injectie volgens sommigen in staat zijn uraemische verschijnselen te veroorzaken; anderen echter o. a. FRERICHS en ROSENSTEIN [2]) gelukte het niet dit waar te nemen. Toch meent de laatste onderzoeker, op grond van de proeven van VOIT, die bij een hond verschijnselen teweeg kon brengen, op die der uraemie gelijkende, door hem met ureum te voeren en tegelijk dorst te laten lijden, *dat de aanwezigheid van aanzienlijke hoeveelheden ureum in het bloed niet onschadelijk is*, ofschoon dit alleen voor de uraemische verschijnselen niet verantwoordelijk kan worden gesteld.

Het *urinezuur* wordt, volgens BOUCHARD [3]), in te geringe hoeveelheid in de urine aangetroffen, dan dat het in aanmerking behoeft te komen.

---

[1]) SÉGALAS raadt het zelfs reeds als geneesmiddel aan.

[2]) ROSENSTEIN, Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten, 4e dr.

[3]) BOUCHARD. Leçons etc. p. 53.

Over het urinezuur sprekende, gebruikt BOUCHARD een redeneering die ons niet geheel en al juist schijnt te zijn.

Na uit eenige experimenten te hebben geconcludeerd, dat eene hoeveelheid van 0,640 gr. urinezuur niet in staat is 1 kilogr. dier te dooden, voegt BOUCHARD er aan toe, dat men nooit een grootere hoeveelheid urinezuur in de vena van een dier zal kunnen injicieeren (p. 54, expér. 1), omdat deze hoeveelheid ac. uricum eene hoeveelheid gedistilleerd water ter oplossing noodig heeft, die op zich zelf vergiftigend werkt; immers vroeger heeft hij aangetoond dat 90 cM^3. gedistilleerd water 1 kilogr. dier kan dooden. De intraveneuze injectie van gedistilleerd water doodt echter niet door de chemische eigenschappen van het water, maar door zijn osmotische werking. Deze valt natuurlijk weg of verandert althans, indien men in dat water een zout zooals Uras Natricus of welk ander ook, oplost. Chemische en osmotische werking zijn in dit geval door den schrijver niet voldoende uit elkaâr gehouden.

Het *kreatinine*, geïnjicieerd bij gezonde dieren, is vrij onschadelijk, oefent echter een aanzienlijk giftige werking uit, als men het inspuit bij dieren, wier nieren zijn geëxstirpeerd [1]). In dit geval is 0,5 gram kreatinine voldoende om een konijn onder convulsies te dooden. De hoeveelheid kreatinine door een volwassen gezond individu in 24 uur afgescheiden, bedraagt volgens K. B. Hofmann [2]) gemiddeld 0,990 gram, dus per liter urine gemiddeld 0,660 gram. In 60 cM^3. urine (de gemiddelde letale dosis van urine) zouden dus bevat zijn ± 40 milligr. Had men dus deze hoeveelheid ingespoten, na dubbelzijdige nephrectomie, dan zou wellicht aan het kreatinine eenige invloed moeten worden toegekend.

Een groot gedeelte van de giftigheid der urine wordt door Bouchard, gelijk wij zagen, op rekening gesteld van *alkaloïdachtige organische giftige stoffen*, die in elke normale urine zouden bevat zijn. Over dergelijke alkaloïdachtige lichamen bestaat reeds een aanzienlijke litteratuur, en nog is niet uitgemaakt of ze in normale urine voorkomen al dan niet. Trouwens de oplossing van het vraagstuk is alles behalve gemakkelijk.

In de eerste plaats is de hoeveelheid dier stoffen, zoo ze al in de normale urine voorkomen, uiterst gering en moet men dus om ze af te scheiden, met zeer groote hoeveelheden urine werken. Om een paar honderd milligr. van dergelijke stoffen uit pathologische urines te extraheeren, in den vorm van kristallijne lichamen, moet men volgens Albu [3]) 8 à 10 Liter urine verwerken. Wenschelijker nog ware het op voorbeeld van Salomon 500 Liter te gebruiken;

[1]) Goltz, Perls geciteerd naar Stadthagen, Ueber das Harngift. (Zeitschr. f. Klin. Medic., 1889, S. 383).

[2]) Salkowski und Leube. Die Lehre vom Harn, 1882, S. 115.

[3]) Albu, Ueber die Ausscheidung toxischer Substanzen aus dem Organismus bei acuten und chronischen Krankheiten. (Berlin. Klin. Wschr., 1894, No. 48).

Stadthagen verwerkte eens 100 Liter. Men zal inzien dat dergelijk onderzoek niet in elk laboratorium verricht kan worden.

Bovendien bestaat er tot nu toe geen enkele geschikte methode, om bedoelde stoffen uit de urine in zuiveren toestand te verkrijgen; en aan elk der gevolgde methoden zijn zooveel bronnen van fouten verbonden, dat de tot dusver verkregen resultaten met groot scepticisme dienen te worden beschouwd.

De meest bekende methode, tevens nog de minst omslachtige, is die van Griffith [1]). De alkalisch gemaakte urine wordt geschud met haar halve volumen aether. Het aetherextract met $^1/_{10}$ volumen acidum tartaricum (5%) geschud. Deze oplossing bevat dan de alkaloïdachtige lichamen in den vorm van tartraten. Ze wordt opnieuw alkalisch gemaakt, met $^1/_2$ volumen aether uitgetrokken, de aetherische oplossing met acidum tartaricum geschud, en deze bewerking twee of driemaal herhaald. Vervolgens laat men de aether spontaan verdampen. Er blijft dan een kristallijn residu over: de ptomaïnen in zuiveren toestand.

De tweede methode, die van Brieger (extractie met alcohol en neerslaan met alcoholische oplossing van kwikzilverchloride) is zeer omslachtig, en zelfs indien men een giftig werkende zelfstandigheid op die wijze vindt, kan men nooit met zekerheid de werking uitsluiten van den gebruikten alcohol.

Nog minder bruikbaar is volgens Albu [2]) de methode van Baumann (Benzylchloride en natron).

Maar ook de methode van Griffith is zeer onvolkomen. Al dadelijk staat men voor de moeielijkheid, wat te doen met de dikke emulsielaag die zich vormt, als men urine flink met aether schudt, eene moeielijkheid waarop ook

[1]) Griffith, Compt. rend. Ac. des Sc., t. 113, pag. 656. Hoppe-Seyler. Handb. d. physiol. u. pathol.-chem. Analyse, S. 101. — Luff, Dissertat. London.

[2]) Loc. cit. blz. 1013.

Albu [1]) wijst. Houdt men nu verder in het oog dat Albu, volgens deze methode werkende met 8 à 10 L. pathologische urine, nooit meer dan 0,036 gr. zelfstandigheid kon bereiden, dat Albu met de methode van Griffith, noch Schiffer, [2]) noch Stadthagen [3]) met die van Brieger, dergelijke stoffen ooit in *normale* urine vond, dan heeft men wel het recht de oudere positieve opgaven van Pouchet [4]), Bouchard [5]), Lépine et Guerin [6]), Villiers [7]) met eenig wantrouwen te bezien; en het is zeer de vraag of niet dergelijke giftige stoffen tengevolge van de vele bewerkingen, onder de handen van bedoelde onderzoekers zijn ontstaan [8]).

Meer resultaat schijnt het onderzoek op te leveren van urines in pathologische omstandigheden.

Het meest bekend op dat gebied zijn wellicht de onderzoekingen van Griffith geworden, een leerling van A. Gautier. Deze beschouwt bedoelde alkaloïdachtige lichamen

---

[1]) Loc. cit. blz. 11.

[2]) Deutsch. med. Wschr., 1883, S. 229. Ueber eine toxische Substanz im Harn.

[3]) Ueber das Harngift (Ztschr. f. klin. Med., 1889, S. 383).

[4]) Pouchet. Contribution à la connaissance des matières extraites de l'urine. Thèse de Paris, 1880.

[5]) Compt. rend., Soc. de Biologie, 1882.

[6]) Rev. de méd., 1884, p. 767.

[7]) Sur les urines pathologiques. Compt. rend. Ac. des Sc., 1885, p. 1246.

Verder nog Selmi, A. Gautier (Mémoire sur les alcaloïdes dérivés des matières protéiques, Journ. de l'Anat. et de la Phys., 1881), Dupard (Certains principes toxiques de l'urine, Thèse de Lyon, 1883), Adducco (Archiv. ital. de biol., 1883). Boinet et Silbert (Rev. de méd., 1892, p. 33).

[8]) Zoo meende Monari uit de urine van oververmoeide soldaten groote hoeveelheden (soms 20 gr.) eener zeer giftige stof, door Gautier in het vleesch ontdekt, te kunnen bereiden. Stadthagen heeft overtuigend aangetoond, dat Monari geen ptomaïn (of leukomaïn) bereid had, maar eenvoudig een onzuivere verbinding van kreatinin met chloorzink.

als direkte producten der bacteriewerking. Dat men zijn mededeelingen niet voetstoots kan aanvaarden, blijkt o. a. uit een bericht in de Comptes rendus [1]). Daarin verhaalt hij, bij een geval van scarlatina in de urine een vrij aanzienlijke hoeveelheid ptomaïnen te hebben gevonden, waarvan hij de chemische eigenschappen, de elementairanalyse en ook de physiologische werkingen nauwkeurig kon vaststellen. Vervolgens verkreeg hij dezelfde alkaloïden uit de cultures van den bacillus scarlatinae (!)

Ik heb zelf eenige malen getracht volgens de door Griffith aangegeven methode normale urines uit te trekken, echter steeds met negatief gevolg. Misschien is het negatieve resultaat van deze zeer tijdroovende experimenten te wijten aan fouten in de techniek. Daarom is het te meer te betreuren dat de methode niet uitvoeriger beschreven is [2]).

Nog bij verscheiden andere infectieziekten heeft Griffith *specifieke* ptomaïnen in de urine gevonden: zoo in de urine bij diphtherie [3]) een alkaloïd identisch met een ander, dat hij verkreeg uit de reinculturen van bacillus diphtheriae N°. 2 (?); dan bij malleus [4]), pneumonie [5]), mazelen [6]), „oreillon" (parotitis epidem?) [7]), kinkhoest [8]).

Ook Albu [9]) vond dergelijke stoffen in de urine bij scarlatina en mazelen in alle gevallen, die hij daarop onderonderzocht, bij pneumonie in 3 van de 4, erysipelas in

---

[1]) Compt. rend., t. 113, p. 656.
[2]) Hoppe Seyler (loc. cit. blz. 101) geeft slechts de vertaling van Comptes rend., t. 113, p. 656.
[3]) Compt. rend., t. 113, p. 656.
[4]) „ „ , t. 114, p. 1382.
[5]) „ „ , Ibid.
[6]) „ „ , t. 113, p. 656.
[7]) „ „ , Ibid.
[8]) „ „ , t. 494, p. 494.
[9]) Berl. klin. Wschr., 1894, n°. 1.

2 van de 4, diphtherie in 1 van de 2 en phthisis in 1 van de 2 onderzochte gevallen.

Vooral in de urine bij chronische ziekten heeft men ijverig gezocht. Ons interesseert in het bijzonder de studie van Albu [1]) omdat deze er terecht op gewezen heeft, dat zelfs indien men bij een of andere ziekte goed gedefinieerde alkaloïden vindt, deze daarom volstrekt nog niet de produkten behoeven te zijn van de bedoelde ziekten veroorzakende microörganismen. Het is veeleer waarschijnlijk dat deze stoffen de produkten zijn van de abnormale stofwisseling, dat ze veroorzaakt zijn door veranderde eiwitsplitsing.

Allerminst mag men natuurlijk concludeeren, dat deze stoffen in het bloed hadden gecirculeerd en aldus de ziekteverschijnselen veroorzaakten; met andere woorden: het bestaan dier stoffen in de urine bewijst in geenen dele dat de zickteverschijnselen op anto-intoxicatie berusten, en de woorden waarmede Albu zijn hoofdstuk over „die Harngifte" besluit: „dass die Lehre vom Harngift bei ihrer weiteren Ausbildung die Lehre von den Auto-intoxicationen wahrscheinlich wesentlich fördern wird", is volkomen in strijd met zijn eigen opvatting, die hij eenige regels hooger aldus formuleert: „ich habe (aus einigen Gründen) den Schluss gezogen, dass diese Substanzen (die Harngifte) nicht als specifische Krankheitsproducte zu betrachten sind, sondern als Zerfallsprodukte des Eiweisses, die im Harn überall da auftreten, wo eine vermehrte Stickstoffausscheidung im Organismus aus irgend welchen Gründen statt hat". [2])

Komen wij terug op hetgeen wij zeiden omtrent de alkaloïden in de normale urine, dan zien wij dus, dat het verkeerd zou zijn een deel van de vergiftigingsverschijnselen, die de injectie van normale urine teweegbrengt, op

[1]) Berl. klin. Wschr., 1894, n°. 48.

[2]) Albu, Ueber die Auto-intoxicationen enz., S. 155.

rekening te schuiven van alkaloïdachtige lichamen, die nog gevonden moeten worden. Zeker doet men beter de oorzaak dier verschijnselen op meer bekend terrein te zoeken.

Trouwens Bouchard [1]) zelf is van oordeel, dat de volgens zijne meening in normale urine voorkomende alkaloïden, geen deel hebben aan hare giftige werking, in tegenstelling van Pouchet, die de door hem gevonden alkaloïden als oorzaak der intoxicatie-verschijnselen beschouwde.

Voor een groot deel worden de bedoelde verschijnselen ongetwijfeld door de *kalizouten* veroorzaakt, die zooals reeds lang bekend is, zeer giftig zijn. In de normale urine komen zij in zóó groote hoeveelheid voor, dat Bouchard zelf erkent [2]) „que la potasse est à la limite de la toxicité". Volgens hem zouden gemiddeld 0,180 gram KCl in staat zijn 1 kilogr. dier te dooden [3]). In de 60 cM³. urine, die volgens Bouchard gemiddeld 1 kilogr. dier dooden, zijn naar zijn schatting 0,120 gram KCl bevat [4]). Derhalve is de hoeveelheid kalizouten, in de urine bevat, niet groot genoeg om den urinedood geheel te verklaren.

Deze berekening heeft echter, naar het ons toeschijnt, niet veel waarde. Hoe weinig zin het heeft met de *gemidd. lde* waarde te rekenen, die Bouchard voor de toxiciteit der urine opgeeft, blijkt al dadelijk, als men eenige cijfers van de verschillende onderzoekers vergelijkt. Bouchard geeft als gemiddelde dosis letalis op 40—60 cM³.

Mairet et Bosc stellen de gemiddelde dosis letalis op 45—90 cM³.

Volgens Bouchard is de gemiddelde, normale urotoxische coëfficient (waaromheen slechts kleine schommelingen zouden voorkomen) 0,464 (pag. 38).

---

[1]) Leçons etc., pag. 70.
[2]) Leçons etc., pag. 60.
[3]) Ibid. pag. 67.
[4]) Ibid. pag. 60.

Roque et Weill [1]) noemen (zonder mede te deelen waarom zij niet den coëfficient van Bouchard aannemen) 0,363 als normaal gemiddelde.

Fubini und Modinos [2]) vonden de toxiciteit der normale menschelijke urine zeer wisselend.

Volgens Lépine et Aubert [3]) is de gemiddelde dosis letalis van normale urine, bepaald door inspuiting bij den *hond*, ongeveer 60 cM³. (dus ongeveer gelijk aan die, verkregen door injectie bij het *konijn*). De gemiddelde urotoxische coëfficient is dus ook ongeveer 0,45. Daarentegen vond Bellati [4]), dat honden $2\frac{1}{2}$ maal meer weerstand bieden aan het urinegif dan konijnen. Hij vond bij honden als gemiddelden urotoxischen coëfficient van normale urine 0,182. Daarbij wisselden de coëfficienten aanzienlijk, van 0,154 tot 0,211.

Het spreekt van zelf dat, waar de opgaven zoozeer uiteenloopen, eene berekening met „gemiddelden" geen zin heeft.

Verder geven Salkowski und Leube [5]) op, dat door een gezond, volwassen individu, per 24 uren gemiddeld 3 à 4 gram K_2O in de 1,5 Liter urine wordt afgescheiden, overeenkomende met 4,8 tot 6,4 gram KCl; dus bevatten 60 cM³. urine volgens deze opgave 0,160—0,200 gram KCl, dat is eene hoeveelheid voldoende om den urine-dood te verklaren [6]). Het schijnt ons echter onmogelijk de dosis letalis

---

[1]) Roque et Weill. De l'élimination des produits toxiques dans la fièvre typhoïde (Rev. de méd., 1891, pag. 758).

[2]) Intravenöse Einspritzung von wässeriger Kochsalzlösung bei der Vergiftung mit dem Harn des gesunden Menschen (Moleschott's Untersuch., 1895, S. 556).

[3]) Loc. citat.

[4]) Ueber die Giftigkeit des Harns bei Leberkrankheiten. (Molesch.'s Untersuch., 1895, S. 299).

[5]) Die Lehre vom Harn, S. 190.

[6]) Zie ook Stadthagen, loc. cit.

van een kalizout in *verdunde oplossing* met eenigen graad van nauwkeurigheid te bepalen. Een dergelijke bepaling mag eenige waarde hebben voor een geconcentreerde oplossing, bij injectie van een verdunde oplossing eener giftige stof wijken de gevonden cijfers binnen zeer ruime grenzen uiteen. En dit is te meer het geval, als men een gemiddelde wil aangeven voor de kalium-oplossing, zooals de urine er eene voorstelt, dat is een oplossing van zeer wisselende concentratie en die bovendien nog tal van andere lichamen in wisselende verhouding tegelijkertijd in oplossing bevat. Dat de methode van Bouchard voor de bepaling der dosis letalis van zwakke oplossingen onnauwkeurige resultaten oplevert, volgt ook uit de reeds aangehaalde onderzoekingen van Godart et Slosse en uit die van Paul Masoin, welke laatste nog al in het werk gesteld zijn om de deugdelijkheid dier methode aan te toonen.

Beschouwen wij alleen de resultaten van P. Masoin, die — zooals vanzelf spreekt — zijne proeven met de grootst mogelijke nauwkeurigheid heeft verricht. Deze stelde zich ten doel, op dezelfde wijze als Godart et Slosse dit hadden gedaan, de dosis letalis van het sulphas strychnini te bepalen, en verkreeg daarbij de uitkomsten, die uit de volgende tabel gemakkelijk zijn te lezen:

Gebruikte oplossingen.	Gewicht der konijnen.	inge-spoten.	Hoeveelheden per kilo konijn.	dosis letalis per kilo konijn.
1. Sulph. strychnini 0,01				
Aq. distill. 500,	1295 gr.	34 cM³.	26,2 cM³.	0,52 millgr.
= oploss. van $^{0,02}/_{1000}$	1470 »	20 »	13,6 »	0,27 »
2. Sulph. strychnini 0,100	1220 gr.	7 cM³.	5,7 cM³.	0,57 millgr.
Aq. distill. 1000.	1530 »	7 »	4,5 »	0,45 »
Chloret. Natr. 3.	1640 »	8 »	4,8 »	0,48 »
Oploss. van $^{0,10}/_{1000}$	1700 »	6 »	3,5 »	0,35 »
3. Sulph. strychnini 0,100				
Aq. distill. 500.	2340 gr.	4,5 cM³.	1,9 cM³.	0,38 millgr.
Chloret. Natr. 3.	2900 »	7 »	2,4 »	0,48 »
Oploss. van $^{0,20}/_{1000}$				

Met andere woorden: de geringste door MASOIN gevonden dosis letalis bedroeg $^{27}/_{100}$ milligr., de grootste $^{57}/_{100}$ milligr.

Ieder zal inzien dat, waar de grootste gevonden dosis 2,11 maal grooter is dan de kleinste, de gemiddelde dosis letalis geen waarde meer voorstelt waarmede men mag rekenen.

De cijfers van GODART et SLOSSE lagen nog verder uiteen. Zij vonden als kleinste waarde $^{34}/_{100}$ milligr. en als grootste $^{230}/_{100}$ milligr.

Indien men volgens de methode van BOUCHARD zulke uiteenloopende resultaten krijgt bij de bepaling der doodelijke dosis van strychnine, dan zal men bij de bepaling der gemiddelde dosis letalis van het veel zwakker werkende en dus langzamer doodende KCl nog veel onnauwkeuriger en onbetrouwbaarder uitkomsten krijgen. Hiermede is dan ook in overeenstemming, dat men voor de gemiddelde dosis letalis van het KCl zoo sterk wisselende waarden vindt opgegeven, van 0,070 tot 0,200 gr. per Kilogr. dier.

Hiermede is, naar wij meenen, aangetoond, *dat Bouchard er niet in geslaagd is te bewijzen, dat de hoeveelheid kalizouten in de urine onvoldoende is om den dood bij intraveneuze urine-injectie te verklaren.*

Toch gelooven wij niet, dat voor den urinedood de kalizouten alleen -- zooals Feltz et Ritter [1]) en Astaschewsky [2]) meenden -- verantwoordelijk moeten worden gesteld. Want indien dit zoo was, dan zou men niet in staat zijn te verklaren — waarop Bouchard terecht de aandacht heeft gevestigd — waarom bij het konijn post mortem het hart blijft kloppen, noch de bijna altijd optredende myosis en den somtijds voorkomenden speekselvloed. Het is dus waarschijnlijk, dat er zich bij de intraveneuze injectie van urine nog een andere schadelijke invloed doet gevoelen, die te zamen met de kalizouten en de overige urine bestanddeelen (waaronder wellicht ook nog het ammoniak) den dood van het proefdier veroorzaakt. Deze invloed zal zoodanig moeten zijn, dat hij de myosis, den speekselvloed en het blijven kloppen van het hart verklaren kan. Er bestaat echter geen reden dezen invloed toe te schrijven aan chemische werking, gelijk Bouchard het deed. Veeleer wijst alles er op, wij zagen het reeds, dat hier een physische werking in het spel is. Dat wij hier niet kunnen denken aan een verhooging van den bloedsdruk — door Albu [3]) als een der oorzaken van den dood beschouwd — is duidelijk: want de bloedsdruk wordt niet bepaald door de hoeveelheid vloeistof in het vaatstelsel [4]), maar door de werking der vasomo-

[1]) De l'urémie expérimentale (Paris, 1881).

[2]) Petersburger med. Wochenschr., 1881.

[3]) Ueber die Auto-intoxicationen, S. 151.

[4]) Dastre et Loye (loc. cit.), hebben dit in 1889 ten overvloede nog eens duidelijk aangetoond. Zij vermeerderden den inhoud van het vaatstelsel aanzienlijk „sans que la pression artérielle varie d'un dixième."

torische zenuwen. Ook is de hoeveelheid eener physiologische keukenzoutoplossing, die een konijn verdragen kan, gelijk bekend is, en ik bij injectie-proeven ook zelf kon waarnemen, veel grooter dan de hoeveelheid van sommige urines, die men kan inspuiten, voordat de dood optreedt. Evenzoo bleek uit onze inspuitingen, dat er een groot verschil bestaat in de hoeveelheden der eene of andere urine, die een proefdier verdraagt. In 't algemeen was die hoeveelheid des te grooter naarmate het soortelijk gewicht lager was.

HOOFDSTUK IV.

Physische werkingen van normale urine bij intraveneuze injectie.

Wanneer men een druppel bloed in aanraking brengt met een druppel eener geconcentreerde zoutoplossing, dan blijken de roode bloedlichaampjes belangrijke veranderingen te ondergaan. Zij worden kleiner, donkerder van kleur en ook hun vorm wordt geheel anders, de meeste nemen, zooals de gewone benaming luidt, den doornappelvorm aan. De verklaring van dit feit werd geleverd door de belangrijke onderzoekingen van HAMBURGER, die deze ondernomen heeft naar aanleiding van de klassieke studiën van HUGO DE VRIES over plasmolyse der plantencel. Het zij me vergund in korte woorden het een en ander omtrent bedoelde onderzoekingen van DE VRIES [1]) in herinnering te brengen.

De typische plantencel bestaat, gelijk men weet, uit het protoplasma met den kern, het celvocht en den celwand. Protoplasma en wand zijn bij jonge cellen zeer rekbaar en

---

[1]) DE VRIES. Verslagen en Mededeelingen der Koninkl. Acad. van Wetensch. Afd. Natuurkunde, 2e reeks, Dl. XIX, pag. 321.

DE VRIES. Eine Methode zur Analyse der Turgorkraft, in Pringsheim's Jahrbüchern für wissensch. Botanik, 1884, S. 427, en S. 521—527.

Een heldere uiteenzetting voor niet-botanici vindt men in:

DE VRIES. Osmotische Versuche mit lebenden Membranen, Zeitschr. f. physikalische Chemie, 1888 (Bd. II), S. 415.

elastisch. Het celvocht is een waterige vloeistof, die verschillende stoffen, organische en anorganische in oplossing bevat. Het protoplasma laat, zoolang het levend is, wel water door, maar niet de daarin opgeloste zouten en organische zelfstandigheden, behoudens uitzonderingen. Deze zelfstandigheden trekken water uit de omgeving der cel aan, vergrooten het volumen van den inhoud en brengen den celwand in een toestand van spanning, *turgor*.

Brengen wij nu eene normale plantencel in een keukenzoutoplossing, waarvan de affiniteit tot water een grootere is dan die van het celvocht. Dan zal de buitenvloeistof zoo lang water aantrekken uit de plantencel tot haar affiniteit tot water even groot is als die van het celvocht. Het water gaat uit de cel door het protoplasma en den celwand heen naar buiten, het protoplasma trekt zich terug van den wand. In de aldus gevormde ledige ruimte dringt terstond de buitenvloeistof in om deze aan te vullen. Op dit oogenblik zeggen wij, dat de cel in *plasmolyse* is. Gaan we nu na, wat gebeurt, indien we de plantencel brengen in een zeer zwakke keukenzoutoplossing, b. v. in eene van 0,5%. Nu zal de affiniteit van het celvocht tot water grooter zijn dan die van de buitenvloeistof. Het zal dus water aantrekken totdat de beide affiniteiten dezelfde zijn. Het water uit de buitensolutie dringt door celwand en protoplasma heen naar binnen, en als de celwand rekbaar genoeg is, zwelt de cel op.

Het moet nu mogelijk zijn eene vloeistof te vinden van zoodanige concentratie, dat haar affiniteit tot water juist dezelfde is als die van het celvocht. Deze vloeistof noemde DE VRIES isotonisch met het celvocht. En tevens ziet men in, dat het niet moeielijk zijn moet, deze concentratie te vinden.

Men maakt een reeks oplossingen, beginnende b. v. bij 0,5 % en met 0,1 % opklimmende, gaande tot 5 %. In elk dier vloeistoffen legt men eene voor ons doel geschikte

plantencel, b. v. die van Tradescantia discolor. Na eenigen tijd beziet men de plantendeelen bij ± 100voudige vergrooting en zoekt, bij de slapste oplossing beginnende, die concentratie op, welke voor het eerst een minimale plasmolyse teweegbrengt. Deze vloeistof heeft dan iets meer affiniteit tot water dan het celvocht: wij noemen haar isotonisch met het celvocht [1]).

Hetgeen we met de keukenzoutoplossingen gedaan hebben, kunnen we herhalen met oplossingen van andere zouten en organische verbindingen.

Op die manier zullen wij voor verschillende zouten verschillende concentraties vinden, die isotonisch zijn met het celvocht eener bepaalde plantencel, en dus ook onderling isotonisch. DE VRIES heeft uit een groot aantal dergelijke bepalingen eene wet kunnen afleiden, die ons in staat stelt door een zeer eenvoudige berekening te vinden, welke oplossing eener bepaalde stof isotonisch is met een NaCl-oplossing van bepaalde concentratie.

Verondersteld, we hebben een lijst opgemaakt van een groot aantal isotonische oplossingen van verschillende stoffen; laten hunne concentraties zich verhouden als a, b, c .... enz. Deelen we a, b, c ... ieder door het moleculairgewicht van de erbij behoorende stof en zij het quotient p, q, r ... enz., dan stellen p, q, r.... het *aantal* grammoleculen voor dier stoffen, opgelost in 1 L. water; verder weten wij dan, dat eene oplossing, die p moleculen eener stof in 1 L. water bevat, dezelfde affiniteit tot water heeft als eene, welke q moleculen eener andere stof bevat, of r moleculen eener derde, enz. Stellen wij nu de affiniteit van een halve molecuul zuringzuur tot water = 1, dan krijgen wij aldus voor elke zelfstandigheid eene vaste waarde, die uitdrukt wat de affini-

[1]) Eigenlijk zou men die oplossing met het celvocht isotonisch moeten noemen, welke verkregen wordt door het gemiddelde te nemen van de concentraties der oplossing, die voor het eerst, en van die welke nog geen plasmolyse teweegbrengt.

teit is van 1 molecuul dier stof tot water, als de affiniteit eener halve molecuul oxaalzuur als eenheid wordt aangenomen.

Deze verhoudingsgetallen zijn de *isotonische coëfficienten.*

Zoo vond DE VRIES dat alle metaalvrije organische verbindingen tot coëfficient hebben: 2

Alle zouten der alkalimetalen:

met 1 atoom alkali: 3

met 2 atomen: 4

met 3 atomen: 5

Alle zouten der alkalische aarden:

met 1 atoom: 2

met 2 atomen: 4

Uit deze coëfficienten en de moleculairgewichten kunnen we voor elke opgeloste stof bepalen, welke concentratie isotonisch is met eene willekeurige oplossing van een ander zout.

Wordt b. v. gevraagd:

„Welke concentratie moet een oplossing van ureum hebben, om isotonisch te zijn met een keukenzoutoplossing van 0,58 %"?

De isotonische coëfficient van NaCl is 3, die van ureum is 2. Derhalve moet een oplossing van 2 moleculen NaCl in 1 L. water isotonisch zijn met eene van 3 moleculen ureum in 1 L. water. Dus moeten $\frac{3}{2} \times 60$ gewichtsdeelen ureum, opgelost in 1 L. water, isotonisch zijn met 58 gewichtsdeelen NaCl opgelost in 1 L. water. Dus is een 0,58 % 's keukenzoutoplossing isotonisch met een 0,9 % 's ureumoplossing; de osmotische werking dier twee oplossingen zal dezelfde zijn.

Stappen wij nu af van de beschouwingen over de plasmolyse der plantencel en gaan wij, gebruik makende van de werken van HAMBURGER [1]) na, wat gebeuren zal, indien

[1]) Voor het vraagstuk, dat ons bezig houdt, zijn onder de talrijke studiën van HAMBURGER vooral van belang:

wij een NaCl-oplossing laten inwerken op een druppel bloed. Een rood bloedlichaampje bestaat uit een klompje protoplasma geïmbibeerd met vocht, dat verscheidene zouten en andere kristalloïde lichamen in oplossing bevat. Het protoplasma is permeabel voor water, laat echter, zoolang als het leeft, de zouten en de bedoelde organische zelfstandigheden — eenige, zooals het ureum, uitgezonderd — niet door [1]). Als nu de buitenvloeistof een geconcentreerde NaCl-oplossing is, waarvan de affiniteit tot water grooter is dan die van het celvocht tot water, een zoog. hyperisotonische vloeistof, dan zal volgens de wetten der osmose, zoolang water uittreden uit het roode bloedlichaampje, tot er evenwicht is tusschen binnen- en buitenvloeistof; het bloedlichaampje zal schrompelen en den doornappelvorm aannemen. Ligt daarentegen het bloedlichaampje te midden van een zeer slappe NaCl-oplossing, wier affiniteit tot water minder is dan die van het celvocht, eene zoogen. hypisotonische vloeistof, dan zal omgekeerd het bloedlichaampje water van buiten opnemen en zwellen.

Tevens ziet men dan nog iets anders gebeuren: wanneer

De invloed van scheikundige verbindingen op bloedlichaampjes in verband met hare moleculairgewichten. (Onderzoekingen Physiolog. Laborat. Utrecht, III^{e} reeks, Dl. IX, blz. 26).

De veranderingen der bloedlichaampjes onder den invloed van zout- en suiker-oplossingen. (Onderz. enz., III^{e} reeks, Dl. X, blz. 35).

Over de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes in verband met de isotonische coëfficienten. (Verslagen en mededeelingen der Koninkl. Acad. v. Wetensch., III^{e} reeks, Dl. VII, blz. 15).

Die osmotische Spannkraft in den medicinischen Wissenschaften (Virchow's Archiv. Bd. 140, 1895, blz. 503).

Over de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes. (Ned. Tijdschrift v. Geneesk., Febr. 1896).

[1]) Deze voorstelling is, zooals uit de onderzoekingen van Hamburger bleek, ongetwijfeld verkeerd. Voor de eenvoudigheid der redeneering meende ik echter de zaak aldus te mogen voorstellen, omdat de gevolgtrekkingen in dit geval dezelfde blijven.

de hypisotonie een zekeren graad bereikt, (bij zoogdieren bloed 0,58% NaCl), dan laat het protoplasma het haemoglobine los en de kleurstof verlaat het roode bloedlichaampje; dit laatste is dan zeer bleek, is tot *schim* geworden. Het is nu mogelijk een oplossing te vinden, van zoodanige concentratie, dat zij isotonisch is met het vocht, dat het protoplasma impraegneert, een oplossing dus, waarin het bloedlichaampje noch opzwelt en tot schim wordt, noch den doornappelvorm aanneemt. Een vloeistof van deze concentratie is o. a. het serum dat bij het bloedlichaampje behoort; isotonisch met dit serum (nl. van runderbloed) is een NaCl-oplossing van 0,9%. Komt bloed in aanraking met oplossingen van andere zouten of ook van organische kristalloïde lichamen, die niet door het protoplasma heendringen, mits isotonisch met een NaCl-oplossing van 0,9%, dan zullen daarin de bloedlichaampjes noch schrompelen noch zwellen [1]).

Brengen wij nu een druppel bloed met een druppel urine in aanraking. De urine bevat een groot aantal zelfstandigheden in oplossing en men behoeft nu maar te weten wat de „zoutwaarde" is van de gebruikte urine, om te besluiten hoe het lichaamje zich gedragen zal. Deze zoutwaarde zou men kunnen berekenen, als men volledig de quantitatieve samenstelling der urine kende. Veel gemakkelijker echter is het, haar experimenteel te bepalen. Daartoe staan ons verschillende methoden ten dienste. Allereerst de methode van DE VRIES door middel van de plasmolyse. Deze methode heeft echter o. a. het bezwaar, dat het protoplasma van de, voor dit doel overigens het meest geschikte plantencellen,

[1]) Volgens latere onderzoekingen is dit onjuist. Ook in met het serum isotonische oplossingen ondergaan de bloedlichaampjes vormveranderingen. Zij verliezen den biconcaven vorm om in bollen te veranderen, waarvan de diameter kleiner is dan de groote diameter van de schijfjes. (HAMBURGER, Ueber die Formveränderungen der rothen Blutkörperchen in Salzlösungen, Lymphe und verdünntem Blutserum, Virchow's Archiv., Bd. 141, Hft. 2, S. 231).

nl. die van *Tradescantia discolor*, onder den invloed van de zure reactie der urine en onder dien van het ureum, weldra voor de meeste zouten permeabel wordt, en de plasmolyse dus niet tot stand komt of teruggaat. Wij hebben deze methode dan ook spoedig verlaten, hoewel er, zoo men zekere voorzorgen in acht neemt, bruikbare resultaten mede te verkrijgen zijn [1]).

Om andere redenen, die hier onvermeld kunnen blijven, was voor ons doel ook de overigens zeer nauwkeurige methode van HAMBURGER minder aangewezen.

Het meest geschikt bleek de methode van RAOULT [2]), die gelijk men weet, hierop berust, dat oplossingen van gelijke moleculaire concentratie (dat zijn dus isotonische vloeistoffen) — afgezien van den invloed der dissociatie — een gelijke vriespuntsdaling te weeg brengen.

Men weet, dat een 1%'s NaCl-oplossing een vriespuntsdaling van ± 0,6° veroorzaakt. Deelt men nu de gevonden vriespuntsdaling door 0,6, dan kent men de concentratie der met de urine isotonische zoutoplossing. De uitvoering dezer methode is, vooral zoo men niet zeer nauwkeurige uitkomsten noodig heeft, vrij eenvoudig. Ik gebruikte met kleine wijziging het toestelletje van EYKMAN [3]), waarmede

---

[1]) Vooral zoo men, evenals HAMBURGER (Virchow's Archiv, Bd. 140, S. 522) niet Tradescantia discolor, maar Begonia manicata gebruikt, een plant die trouwens DE VRIES reeds (Pringsheim's Jahrb. enz.) voor zure vloeistoffen aanwees.

[2]) RAOULT, Bestimmung des Gefrierpunktes wässeriger Lösungen von grosser Verdünnung, Zeitschr. f. physikal. Chem., Bd. IX, S. 343, (1892).

Zie verder de bekende leerboeken over physikal. Chemie van NERNST (S. 129 en 218), OSTWALD (S. 740, 748, 755) enz.

[3]) EIJKMAN, Ein Apparat zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung, Zeitschr. für physikal. Chemie, 1888 (Bd. II), S. 964.

Uitvoeriger beschrijving dezer methode en van de bovengenoemde zijn in de geciteerde werken van DE VRIES, HAMBURGER en de leerboeken over physikal. Chemie te vinden.

ik de zoutwaarden van eenige urines bepaalde. Wenscht men nauwkeurige bepalingen te doen, dan dient men zekere voorzorgen in acht te nemen, die wij te dezer plaatse niet behoeven uiteen te zetten [1]).

De „zoutwaarde" nu van normale urine bleek zeer wisselend te zijn, gelijk te verwachten was en o. a. de volgende cijfers toonen [2]):

Soortelijk gewicht.	Δ	Ztw.	Soortel. gew.	Δ	Ztw.	Soortel. gew.	Δ	Ztw.
1025	1,9	3,16 %	1030	2,3	3,81 %	1029	2,3	3,81 %
1026	1,8	3. %	1028	2.3	3,81 %	1027	2.6	4,33 %
1017	1,3	2,16 %	1028	2,3	3,81 %	1020	1,5	2,5 %
1004 (chron. nephritis)	0,6	1. %	1026	2,2	3.66 %	1017	1,1	1,83 %
1020	1,3	2,16 %	1026	2.	3,33 %	1025	1,9	3,16 %
1030	2,2	3,66 %	1023	2,1	3,5 %	1007	0,3	0,5 %
1011	0,7	1,66 %	1012	1,1	1,82 %			
1029	2,2	3,66 %	1017	1,3	2,16 %			
1025	1,9	3,16 %	1020	1,3	2,16 %			
1030	2,3	3,81 %	1030	2,2	3.66 %			

Dreser [3]) geeft als gemiddelde zoutwaarde eener normale urine 3,75 %. Een konijn dat uitsluitend droog voedsel gekregen had, leverde eene urine, waarvan de zoutwaarde 4,2 % bedroeg, bij gewoon voedsel 2,47 % enz. Een kat, die geruimen tijd droog voedsel gebruikte, loosde urines,

[1]) Vgl. de onder leiding van Prof. Einthoven bewerkte dissertatie van J. J. Kunst, Beiträge zur Kenntniss der Farbenzerstreuung und des osmotischen Druckes einiger brechenden Medien des Auges, Leiden, 1895.

[2]) Vóór elke bepaling werd het nulpunt der thermometer opgeteekend. De schaal was verdeeld in 0,2 °. Eene 1 %'s NaCl-oplossing gaf een vriespuntsdaling van 0,6 °. — Δ = vriespuntsdaling. — Ztw. = Zoutwaarde.

[3]) Dreser, Ueber Diurese und ihre Beeinflüssung durch pharmakologische Mittel (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. XXIX, S. 305).

wier zoutwaarden o. a. waren 7,5 %, 7,71 %, en als hoogste waarde 8,05 %.

Men zou zich nu vergissen, indien men meende, dat de werking eener urine op de bloedlichaampjes dezelfde is als die eener isotonische NaCl-oplossing. HAMBURGER [1]) heeft reeds medegedeeld, en later is er nog met meer nadruk door GRIJNS [2]) op gewezen, dat het protoplasma zeer permeabel is voor ureum, zoodat eene ureum-oplossing, hoe sterk ook, dezelfde werking op de erythrocythen zou hebben als gedistilleerd water. Bovendien, als men ureum oplost in een zoutsolutie (bijvoorb. van NaCl) dan zou het volgens GRIJNS, wel in de bloedlichaampjes dringen, maar de kleurstof niet doen uittreden. Zelfs zou men aan een zoutoplossing 10 % ureum kunnen toevoegen, zonder dat het eenigen invloed zou hebben op de grensconcentraties, waarbij die zoutoplossing kleurstof doet uittreden en niet-uittreden. DRESER [3]) echter is eene andere meening toegedaan. Volgens dezen schrijver vermindert de aanwezigheid van ureum in een oplossing de weerstandskracht der roode bloedlichaampjes. Hypisotonische NaCl-oplossingen die ureum bevatten, doen uit de bloedlichaampjes eer haemogobline uittreden, dan dezelfde oplossingen zonder ureum; en ook ik vond dat toevoeging van 5 % ureum aan hypisotonische NaCl-oplossingen reeds haemogobline deed uittreden waar in de zuivere NaCl-oplossing nog geen haemoglobine te zien was.

Hoe dit ook zij, zooveel is zeker, dat de urine niet ge-

[1]) HAMBURGER, De invloed van scheikundige verbindingen op bloedlichaampjes in verband met hare moleculairgewichten, Onderzoekingen Physiol. lab. Utrechtsche Hoogeschool, III^e reeks, Dl. IX, 1884, blz. 32, en: Over de permeabiliteit der roode bloedlichaampjes, opmerkingen enz. (Ned. Tijdschrift v. Geneesk. N^o. 6, 1896.)

[2]) GRIJNS, Jaarverslag van het Laboratorium van pathologische Anatomie en Bacteriologie, Weltevreden, 1894, p. 62 en vlg.

[3]) DRESER, loc. cit. S. 305.

lijkwaardig is met het natuurlijke midden der bloedlichaampjes: het serum. In den regel zal de zoutwaarde der urine, *na aftrek van die van het ureum*, kleiner zijn dan die van het serum. Bij geconcentreerde urines zal ze grooter zijn; bij uitzondering slechts zal ze volkomen overeenkomen met die van het serum. Met andere woorden: somtijds zullen in de urine de bloedlichaampjes in meerdere of mindere mate opzwellen, resp. hun haemoglobine verliezen, in andere gevallen zullen ze schrompelen, in enkele gevallen slechts zullen zij zich in urine gedragen als in het serum. Laat men urine op bloed inwerken, en ziet men microscopisch geen veranderingen aan de roode bloedlichaampjes optreden, dan mag men daaruit nog niet afleiden, dat deze geen veranderingen ondergaan. Indien men, volgens Köppe, met den haematokriet het volumen der bloedlichaampjes bepaalt, dan blijkt somtijds onder den invloed eener zoutoplossing hun volumen te zijn toegenomen, hoewel men microscopisch geen veranderingen aan de erythrocythen kan constateeren. „Allein es fand sich" zegt Köppe „dass die microscopische Untersuchung kein sicheres Kriterium für die Volumsänderung (der rothen Blutkörperchen) ist," enz. [1])

De vraag lag nu voor de hand, of de physische veranderingen der bloedlichaampjes en van het bloedserum niet, voor een deel althans, de schuld dragen van de verschijnselen, die optreden bij de intraveneuze injectie der urine.

Wil men een antwoord geven op deze vraag, dan moet men allereerst nagaan of een konijn, wiens bloedlichaampjes men door physische werking verandert, daarvan stoornis ondervindt. Dat dit wel degelijk het geval zal zijn, is a priori waarschijnlijk en volgt ook reeds uit de mededeelingen van Heinz [2]), die daarom terecht den raad geeft, om

[1]) H. Köppe, Ueber Osmose und den osmotischen Druck des Plasmas. Deutsche medicinische Wochenschrift, N°. 34, 1895.

[2]) Heinz, Die Wirkung concentrirter Salzlösungen, Virchow's Archiv, Bd. 122, S. 100.

bij de studie der pharmakodynamische werking van opgeloste stoffen door intraveneuze injectie, slechts isotonische of hoogstens weinig hyperisotonische vloeistoffen te gebruiken. [1])

Reeds Guttmann [2]) zag, dat konijnen, die een subcutane injectie kregen van 5 gr. eener 20 %'s NaCl-oplossing, stierven onder verschijnselen van machteloosheid; een enkelen keer traden convulsies op. Guttmann wist niet uit te maken, wat de oorzaak was van den dood. Volgens Heinz zouden de verschijnselen aldus te verklaren zijn: Alle bloedlichaampjes, die in aanraking komen met de geconcentreerde zoutoplossing, verliezen water en schrompelen. Komen zij dan eenige oogenblikken later in dat deel van het bloed, dat nog geen zoutoplossing heeft opgenomen, dan verliezen zij hun haemoglobine, zwellen op en worden tot schimmen. Inderdaad, als men *in vitro* erythrocythen, die men eerst door een geconcentreerde NaCl-oplossing tot schrompeling gebracht heeft, in een isotonische NaCl-oplossing brengt, dan ziet men ze eveneens tot schimmen worden. Door het te niet gaan dier bloedlichaampjes nu zouden stolsels ontstaan, die in gewichtige organen de capillairen verstoppen, en aldus den dood veroorzaken. Door inspuiting van kleurstoffen in de bloedbaan tijdens het leven, heeft Heinz het bestaan van infarcten, berustende op embolieën, aangetoond. Heinz zag alleen den dood optreden bij injectie van geconcentreerde oplossingen.

Spoot hij 30 cM³. eener 5 %'s oplossing in, dan zag hij daarvan geen nadeelige gevolgen.

Injicieert men in de oorvena van een konijn een 3 %'s zoutsolutie, dan zal men zien, dat het dier daarvan een groote hoeveelheid verdragen kan alvorens te sterven, zooals het volgende voorbeeld leert:

13 Sept. 1895. In de oorvena van een konijn, wegende

[1]) Zie ook Winter, Compt. rend., 1895, N°. 20.

[2]) Berlin. klinisch. Wochenschr., Bd. II, 1865.

2,54 kilogr., werd een 3 %'s NaCl-oplossing ingespoten. De snelheid der injectie bedroeg 10 cM.³ per minuut, totdat 275 cM.³ waren ingespoten, daarna was de snelheid iets grooter (15 cM.³ per minuut). De dood volgde bij 400 cM.³, dus nadat het dier per kilogr. 157 cM.³ had ontvangen. Gedurende de injectie vertoonde het dier een lichten tremor, geen duidelijke convulsies, ten slotte bestond een geringe exophthalmus, geen myosis. Het dier waterde gedurende dit experiment talrijke malen. De hoeveelheid urine die het uitwaterde, bedroeg 350 cM.³, het S. G. daarvan was 1012. Op het oogenblik van den dood waren de roode bloedlichaampjes licht doornappelvormig.

De reden, waarom in dit geval het dier zulk een groote hoeveelheid der oplossing kon verdragen, is waarschijnlijk de volgende:

Stel, wij spuiten in een oplossing van 3% NaCl, het konijn wege 2 kilogr., en de snelheid der injectie zij 10 cM³. per minuut. Een konijn van 2 kilogr. bevat ongeveer 100 gram bloed; laat de hoeveelheid plasma hiervan $\frac{2}{3}$ bedragen, dat is ± 60 gram. Na 6 minuten zijn nu ingespoten 60 cM³. vloeistof, dus 1,8 gram zout. Het plasma bevatte reeds ongeveer 1 % zout, dus 0,6 gram. Na de injectie is dus het plasma veranderd in eene hoeveelheid vloeistof van 120 cM³, bevattende 2,4 gram, dus in percenten berekend ± 2%. Was er intusschen niets anders gebeurd, dan zouden de erythrocythen 't zeker niet lang uithouden in die vloeistof, zij zouden schrompelen en het dier zou kans hebben te sterven. Maar reeds vroeger zijn de nieren en de andere klierachtige organen tot verhoogde werkzaamheid aangezet, en gaandeweg werd bijna evenveel van de zoutoplossing gesecerneerd als er werd ingevoerd. Het organisme streeft er naar de osmotische spanning van het plasma constant te houden, en zoolang dit gelukt blijft het dier leven.

Dat het organisme werkelijk over middelen beschikt, om

de osmotische spanning van zijn bloed constant te houden, blijkt uit de onderzoekingen van HAMBURGER [1]).

Bovendien is het in staat, gelijk DASTRE et LOYE aantoonden, ook de hoeveelheid vloeistof op een constante waarde te houden [2]).

Deze onderzoekers konden een aanzienlijke hoeveelheid eener physiologische NaCl-oplossing in de bloedbaan van proefdieren brengen, zonder dat deze er nadeelige gevolgen van ondervonden, indien slechts de snelheid van injectie (natuurlijk ook de temperatuur der vloeistof) met juistheid werd geregeld. Dit vermogen, de hoeveelheid vloeistof constant te houden, de „régulation aqueuse" is niet bij alle dieren in gelijke mate aanwezig. Bij jonge dieren ontbreekt het.

Een van de voornaamste middelen om de osmotische spanning en de hoeveelheid vloeistof constant te houden is de verwijdering van de geïnjicieerde oplossing langs de nieren; van daar de frequente mictie. Herhaalt men de proef bij een dier, wiens beide nieren men buiten werking heeft gesteld, dan blijkt het, dat de vloeistof langs alle mogelijke andere wegen het lichaam heeft verlaten.

3 Maart 1896, 's middags $3\frac{1}{2}$ uur. Bij een konijn worden de nieren blootgelegd, eerst rechts, daarna links, door een snede, gaande van het kraakbeen der 11e rib vertikaal naar beneden. Arteria renalis, vena renalis en ureter worden door een stevig aangehaalde zijden ligatuur afgebonden [3]), de

---

[1]) HAMBURGER. Kunstmatige hydraemische plethora enz. Verslagen en Mededeelingen Kon. Akad. Wet., IIIe reeks, Dl. VII, blz. 364 en vlg.

[2]) DASTRE et LOYE, loc. cit. p. 262.

[3]) Wij hebben steeds de nieren extraperitoneaal blootgelegd. Ofschoon deze wijze van handelen eenigszins lastiger is dan de transperitoneale methode, is zij voor de proefdieren minder ingrijpend. Wij volgden de methode zooals ze beschreven is in: KRAUSE, Die Anatomie des Kaninchens, 2e Aufl., S. 261.

nieren op hun plaats gebracht en de wonden gesloten. Daarna wordt het dier in zijn hok geplaatst.

Na eenigen tijd was de toestand vrij goed en begon het konijn wat voedsel te gebruiken. Den volgenden dag maakte het konijn het redelijk goed, eenigszins apathisch. Bij dit konijn werd op de gewone wijze een 3 %'s NaCl oplossing ingespoten. Nadat hiervan met een snelheid van 10 cM³. per minuut 270 cM³. waren geïnjicieerd, had het dier geen enkel onrustbarend verschijnsel vertoond. Het werd van de plank afgebonden en in vrijheid gesteld. Twee uur later werd opnieuw een keukenzoutoplossing geïnjicieerd. Nadat het dier toen 180 cM³. had ontvangen, traden lichte convulsies op, exophthalmus en myosis. Bij 200 cM³. hield de respiratie op. In het geheel had het dier dus ontvangen 470 cM³. De aderen der ooren waren gezwollen, de buikholte bevatte een aanzienlijke hoeveelheid vocht. In den darm werd een half vloeibare massa gevonden. De longen waren oedemateus, de hartspier week en slap, de erythrocythen bleek, iets doornappelvormig, het bloed zeer dun vloeibaar. Hier was waarschijnlijk de dood toe te schrijven, eensdeels aan de groote massa vloeistof, in het vaatstelsel gebracht, (plethora vera), anderdeels wellicht aan de bloedveranderingen.

Spuit men sterkere oplossingen in, bijvoorbeeld van 5 % NaCl, dan is een veel geringere hoeveelheid der oplossing noodig om het dier te dooden; in den regel ongeveer 100 cM³. per kilogr. Als men met een snelheid van 10 cM³. per minuut een dergelijke solutie injicieerde, zou het plasma, als de zoutoplossing niet langs een anderen weg gesecerneerd werd, na 6 minuten een zoutwaarde hebben van 3 %. Bij deze inspuitingen zagen wij de dieren nooit wateren of slechts een zeer kleine hoeveelheid (10, 20 à 25 cM³.), nooit zagen wij ascites en slechts somtijds een weinig longoedeem, nooit dunne ontlasting. Het schijnt dus, dat de meer geconcentreerde oplossingen, bij onze vrij snelle

injectie, de werkzaamheid van de nieren en sommige andere klierachtige organen belemmerden. De erythrocythen waren eenigszins doornappelvormig [1]).

De verschijnselen, die men bij deze injectie waarneemt, zijn de volgende: totdat ± 10 cM³. ingespoten zijn, blijft het dier rustig; dan enkele lichte convulsies in de extremiteiten. Daarna wordt de ademhaling sneller en oppervlakkiger. Bij ± 50 cM³. vrij hevige convulsies. Somtijds speekselvloed. Bij 70 cM³. plotseling verdwijnen van den cornea-reflex; tegelijk treedt exophthalmus op; ten slotte nog eenige spaarzame, oppervlakkige respiraties en het dier sterft. De pupil is nauw, niet puntvormig. Eenigen tijd na den dood wordt de pupil weer wijd. Na den dood blijft het hart kloppen.

Gebruikt men nog sterkere oplossingen, bijv. 20 % of 30 % (verzadigde) NaCl-oplossing, dan heeft men 5 à 10 cM³. noodig om het dier te dooden en tevens zijn de verschijnselen nog sterker uitgedrukt: heftige convulsies, puntvormige pupillen, sterke exophthalmus, in den regel speekselvloed. Een paar voorbeelden mogen hier plaats vinden.

7 Sept. 1895. 3 u. namiddag. Onderbinding van de hilusvaten en ureteren van een konijn, wegende 1950 gr.

Na de operatie was de toestand goed.

8 September '95. Konijn ziet er flink en vrij levendig uit. Om half elf injectie van 10 cM³. physiologische NaCl-oplossing (0.58 %). Toestand van het konijn blijft dezelfde.

Daarna injectie van 10 cM³. geconcentreerde NaCl-oplossing, bevattende 3 gram zout. Dood onder de volgende verschijnselen:

Lichte, daarna hevige krampen, nauwe pupillen. Dan

---

[1]) Bij de snelle veranderingen, die het bloed der konijnen ondergaat, durven wij de bloedveranderingen niet met zekerheid aan de injectie toeschrijven. Wellicht berusten zij op technische fouten in de vervaardiging der praeparaten.

verlies van cornea-reflex, exophthalmus, oppervlakkige respiratie, speekselvloed, dood. Post mortem klopt het hart nog. Erythrocythen sterk doornappelvormig, bloed bruinzwart.

10 September, 9 uur 's morgens. Onderbinding beiderzijds van de hilusvaten en ureteren van een konijn. Om 4 uur injectie eener in de koude verzadigde Na_2SO_4-oplossing. Dood onder de zooeven beschreven verschijnselen. Post mortem klopt het hart. Myosis, exophthalmus. Erythrocythen doornappelvormig, bloed donkerbruinzwart.

5 September, 7 uur 's avonds. Onderbinding van de hilusvaten en ureteren beiderzijds. Konijn ziet er goed, doch eenigszins apathisch uit.

6 Sept. 's morgens. Konijn rustig, eenigszins apathisch. Geen dunne ontlasting.

3 uur. Konijn beweegt zich goed, kan goed loopen, flinke afweerbewegingen.

Injectie van een geconcentreerde NaCl-oplossing.

Na enkele seconden hevige convulsies. Dood onder de boven beschreven verschijnselen. Het hart blijft post mortem kloppen.

De onderbinding der niervaten en ureteren verrichtte ik, uit vrees dat, bleven de nieren functionneeren, het zout te snel zou worden gesecerneerd. Dit is geenszins noodig, trouwens ook de injectie met 5% 's NaCl-oplossing gebeurde zonder voorafgaande hilus-onderbinding. Bij elk konijn zijn 10 cM.³ eener geconcentreerde NaCl-oplossing voldoende, om onder de beschreven verschijnselen (convulsies, exophthalmus, myosis, meestal speekselvloed) den dood te veroorzaken. Na den dood blijft dan het hart kloppen en verdwijnt de myosis. De beschreven verschijnselen kunnen op meer dan ééne wijze worden verklaard:

De theorie van Heinz, dat capillaire embolieën de oorzaak van den dood zouden zijn, komt me onwaarschijnlijk voor; want was dit waar, dan zou men mogen verwachten, dat de

eerste convulsies nu eens in deze dan weer in een andere extremiteit zouden optreden, terwijl ik constant waarnam, dat alle extremiteiten ongeveer gelijktijdig krampen vertoonden. Ook ziet men nooit verlamming optreden in ééne extremiteit, maar op de convulsies volgt coma, afgebroken door nog enkele convulsies.

De donkere kleur van het bloed en de verschijnselen waaronder het dier sterft, deed bij ons de gedachte opkomen of de dood niet zou zijn toe te schrijven aan stikking. Deze stikkingsdood kan gemakkelijk verklaard worden door de sterke veranderingen der bloedlichaampjes, die, geschrompeld als ze waren, hunne taak, als dragers der zuurstof, niet meer naar behooren konden vervullen.

En eindelijk dient men nog rekening te houden met de volgende beschouwing:

Wanneer men eene geconcentreerde NaCl-oplossing bij vrij aanzienlijke snelheid injicieert, zal het bloedplasma, zij 't ook voor een oogenblik, zoutrijker worden dan het normaliter is. Niet alleen op de erythrocythen, maar ook op alle andere weefsel-elementen, waarlangs het bloed stroomt, zal dit abnorm zoutrijke plasma zijn water-onttrekkenden invloed doen gelden, o. a. ook op de de zenuwelementen. Wel is waar tracht het organisme - zooals we reeds hebben opgemerkt — de osmotische spanning van het plasma constant te houden, maar een van de voornaamste middelen, die hiertoe gebruikt kunnen worden, n. l. de uitscheiding van het zout langs nieren en darm valt grootendeels weg; want bij deze experimenten waterden de konijnen òf niet òf zoo goed als niet en hadden geen diarrhae.

Een zekere hoeveelheid der oplossing wordt misschien langs andere klierachtige organen afgezonderd (bij injectie van verzadigde NaCl-oplossingen namen we in den regel speekselvloed waar); zeker is het echter, dat korteren of langeren tijd het zeer zoutrijke bloedplasma langs de elementen van het, voor het leven zoo uiterst gewichtige, centrale zenuw-

stelsel stroomt. Hoe lang die tijd is, hangt o. a. af van de hoeveelheid die men injicieert. Staakt men de injectie niet te vroeg, dan zal de schade, die deze elementen door de wateronttrekking lijden, zoodanig zijn, dat het leven niet langer mogelijk is. Dat de weefselelementen door wateronttrekking zeer sterk in hun functie gestoord worden, is zeker. Men weet, dat iedere prikkel, die hetzij in intensiteit, hetzij in duur van inwerking zekere grenzen overschrijdt, uitputting of zelfs het afsterven ten gevolge heeft van de zenuwelementen die er door getroffen werden. En dat geconcentreerde zoutoplossingen een sterke prikkel zijn, behoeft geen betoog. Men denke slechts aan de contracties die optreden, als men een druppel eener zoutsolutie op een spier-zenuwpraeparaat van een kikvorsch doet vallen; aan de hevige pijn die volgt, wanneer men een wondvlakte met een zoutoplossing in aanraking brengt, of als men een hyperisotonische NaCl-solutie in de conjunctivaalzak druppelt [1]).

Op ongedwongen wijze worden derhalve door de wateronttrekking èn de convulsies èn de dood verklaard.

Ivo Novi [2]) injicieerde een 10%-NaCl-oplossing peripheer in de carotis bij een proefdier. Reeds bij 2 cM³. traden convulsies op. Korten tijd later stierf het dier. Ook Novi schrijft deze verschijnselen toe aan wateronttrekking.

Bij de injectie van keukenzoutoplossingen van 5 % en hooger, zijn dus hoogstwaarschijnlijk de verschijnselen op rekening te stellen, gedeeltelijk van den wateronttrekkenden invloed der oplossing op de zenuwelementen, gedeeltelijk op de schrompeling, destructie en belemmerde functie der bloedlichaampjes. Misschien zullen in het laatste stadium

---

[1]) Massart, Sensibilité des organismes à la concentration des solutions salines, Arch. de biolog. IX, p. 1890.

[2]) Einfluss des Chlornatriums auf die chemische Zusammensetzung des Gehirns (Arch. f. d. gesammte Physiol., 1891).

door verkleven der uiteengevallen erythrocythen bovendien nog embolieën ontstaan.

Merkwaardig is, dat de verschijnselen, die optreden bij injectie van geconcentreerde NaCl-oplossingen volkomen gelijken op die, welke de urine-injectie [1]) teweegbrengt. En ernstig dient dus de vraag te worden overwogen, of niet naast de chemische, de physische werking der urine mede moet worden aansprakelijk gesteld voor de verschijnselen, bij urine-injectie waargenomen.

Men zal zich den gang van zaken dan naar onze meening als volgt moeten voorstellen.

Als men urine in de bloedbaan van een konijn brengt, komen daarmede verschillende chemische giften (kaliumzouten enz.) in het lichaam en bestaat tevens gevaar, dat de osmotische spanning van het bloed zal verhoogd worden. Langs nieren en darm wordt van de geïnjicieerde oplossing óf niets, óf slechts een klein gedeelte verwijderd. En ook aan die onbeteekenende afscheiding der ingevoerde zelfstandigheden, komt, al heeft het dier in het begin wellicht gewaterd, weldra een einde. Want de kaliumzouten oefenen hunne noodlottige werking uit en het door de kali reeds vergiftigde organisme heeft zijn middel van verdediging, de eliminatie der giftige stof, verloren.

Nu kan ook niet langer de osmotische spanning van het bloed op de normale hoogte worden gehouden.

Daarom wordt thans door het bloedplasma aan alle elementen, waar het bloed langs stroomt, water onttrokken, dus ook aan die van het centrale zenuwstelsel.

Zoo begrijpt men hoe het mogelijk is, dat een urine, die een zoutwaarde heeft van 3%, dezelfde verschijnselen veroorzaken kan als een zuivere keukenzoutsolutie van 5 % of hooger. Indien een 3%'s NaCl-oplossing een konijn niet doodt,

---

[1]) Wij bedoelen, tenzij het anders vermeld wordt, injectie van vrij geconcentreerde urine, S. G. 1018 en hooger.

dan is de reden hiervan gelegen in de snelle eliminatie van het zout. Maar bij de urine-injectie is deze uitscheiding van het zout opgeheven of althans aanzienlijk belemmerd.

Hiermede is volkomen in overeenstemming, dat DASTRE et LOYE bij dieren, die zij in chloroform-narkose brachten — dat is immers niet anders dan eene vergiftiging — de „régulation aqueuse" zagen ontbreken. Dieren, die men vergiftigt, missen het vermogen de hoeveelheid vloeistof (en waarschijnlijk ook de osmotische spanning) op de normale waarde te houden.

In aansluiting hieraan willen wij nog eenige van de inspuitingen vermelden, die wij verricht hebben met mengsels bestaande uit kaliumchloride en ureum, opgelost in aq. destill., ongeveer in zoodanige verhouding, als deze in de urine voorkomen Bij deze oplossing werd NaCl gevoegd, totdat de zoutwaarde van het mengsel overeen kwam met de gemiddelde eener normale urine.

Was de hoeveelheid kaliumchloride gering, dan kon men een groote hoeveelheid injicieeren, voordat de dood optrad; het dier waterde daarbij tallooze malen. Bedroeg echter de hoeveelheid kaliumchloride 0,300 gr. op 100 cM^3. water, bij een zoutwaarde van 3 %, dan waren 80 à 100 cM^3. voldoende en vertoonde het dier dezelfde verschijnselen als men bij urine-injectie waarneemt. Er ontstond dan ook myosis, echter werd de pupil niet puntvormig. Het konijn waterde niet. Post mortem klopte het hart.

Een paar voorbeelden dezer injecties:

a). 5 October 1895. Konijn wegende bruto 1440 gr. Op de gewone wijze ingespoten met eene oplossing van 10 gr. ureum + 5 gr. NaCl + 5 gr. KCl op 500 gr. aq. destill.

Bij 35 cM.^{3} convulsies, myosis, spoedig verdwijnende, exophthalmus. Dyspnoe, ophouden der ademhaling. Onmiddelijk post mortem klopte het hart. Het dier had niet gewaterd.

b). 31 Maart '96. Konijn wegende bruto 1700 gr., ingespoten met eene oplossing van 1,5 gr. KCl + 15 gr. NaCl in 500 gr. aq. distill. S. G. van het mengsel 1028.

Het dier sterft na 140 cM.^{3} te hebben ontvangen. Het vertoonde sterke convulsies, sterken speekselvloed, geringe myosis en exophthalmus; geen mictie.

Bij de sectie waren de longen oedemateus, bloedrijk. Het hart klopte zwak. De blaas was sterk gevuld, bevatte 45 cM.^{3} urine met een S. G. van 1010.

c) 1 April 1896. Konijn wegende bruto 2,22 kilogr., ingespoten met eene oplossing van 7,5 gr. NaCl + 1,5 gr. KCl + 10 gr. ureum in 500 gr. aq. destill., S. G. van het mengsel 1015.

Bij het begin der injectie reeds convulsies, zich dikwijls herhalende, ten slotte zeer hevige. Geen speekselvloed, geen mictie. Sterke exophthalmus kort vóór den dood, myosis niet sterk. Geen defaecatie. Watert ± 5 cM^3. Dood bij 120 cM^3.

Post mortem klopt het hart nog. Blaas maximaal gevuld, bevat ± 80 cM^3. urine met een S. G. van 1010. Longen licht oedemateus, bloedrijk.

De hoeveelheid KCl per 100 cM^3., in de laatste gevallen ingespoten, was zeker minder dan die welke gemiddeld in 100 cM^3. urine is bevat. En toch was, gelijk men ziet, de dosis letalis ongeveer even groot als die van urine. Het schijnt ons niet zonder belang op te merken, dat de blaas in de beide laatste gevallen maximaal gevuld was. Blijkbaar heeft in het begin de zoutoplossing een diuretische werking uitgeoefend; weldra ontstond gelijktijdig met de convulsies kramp van den sphincter vesicae en langzamerhand hield de urine-secretie op. Toen dit gebeurde was het dier verloren: de giftige eigenschappen van het KCl en de wateronttrekkende van de zoutoplossing *qua talis* konden nu hunne werking ontvouwen. Was de be-

lemmering in de urine-secretie iets vroeger begonnen (misschien zou dit hebben plaats gehad, als de oplossing een weinig meer KCl bevat had), dan had men waarschijnlijk de dosis letalis kleiner gevonden. Wellicht was dan ook de myosis sterker geweest, evenals in geval *a*) waar de hoeveelheid KCl 1 gr. op 100 cM³. water bedroeg. Wij hadden geen gelegenheid deze experimenten met mengsels van verschillende samenstelling te herhalen. De boven meegedeelde waren echter naar onze meening voldoende om aan te toonen, hetgeen wij wenschten te bewijzen, dat eene oplossing met eene bepaalde zoutwaarde en een hoeveelheid kaliumzouten en ureum, zooals wij die gemiddeld in normale urine vinden, dezelfde ernstige verschijnselen kan teweegbrengen, als bij de urine-injectie volgens Bouchard's methode worden waargenomen.

Gelijk wij reeds opmerkten was de myosis niet zeer sterk. Doch ook bij urine-inspuiting treedt deze niet altijd op. Bellati zag zelfs regelmatig mydriasis.

Het scheen ons ook van belang de isotonie na te gaan van het serum van konijnen, die gestorven waren door inspuiting eener keukenzoutoplossing, en van die, welke we door urine-injectie hadden gedood. Het onderzoek leerde ons dat een *verhooging* van de osmotische spanning van het serum bestond.

28 Maart 1896. Bij een konijn werd uit de carotis eene kleine hoeveelheid bloed opgevangen en eenige uren aan zichzelf overgelaten. Het heldere serum vertoonde eene vriespuntsdaling (△) van iets meer dan 0,5°. — Daarna werd aan dit konijn ingespoten een 5 %'s NaCl-oplossing. Na 85 cM³. te hebben ontvangen stierf het dier onder de gewone verschijnselen. De vriespuntsdaling van het serum, verkregen uit het onmiddellijk na den dood uit de Aorta opgevangen bloed, bedroeg 0,8°. De zoutwaarde was dus gestegen van 0,83 % NaCl tot 1,3 % NaCl.

Bij een ander konijn werd urine ingespoten, S. G. 1026,

totdat het dier stierf. De vriespuntsdaling van het serum na de injectie bedroeg 0,7° dus de ztw. 1,1 % NaCl.

Wij meenen echter voorshands uit deze onderzoekingen, vooral omdat zij slechts in een zeer gering aantal door ons werden gedaan, geen besluit te mogen trekken.

Met de door ons uiteengezette zienswijze is ook te verklaren de mededeeling van Fubini en Modinos, die vonden, dat inspuiting eener physiologische keukenzoutoplossing bij konijnen op het oogenblik, dat zij onder den invloed eener urine-injectie gevaarlijke verschijnselen begonnen te vertoonen, levensreddend werkte [1]).

Op deze wijze wordt het ook begrijpelijk dat konijnen, die tegenover *chemische* giften (chloroform), en in 't bijzonder tegenover kalizouten (Feltz), veel gevoeliger zijn dan honden, niettemin tegenover urine een vrij aanzienlijken weerstand vertoonen (Bouchard, Lépine et Aubert enz. [2]). De reden is o.i. eenvoudig deze: tegenover den sterker nadeeligen invloed, dien de kalizouten op het konijn uitoefenen, staat dat de roode bloedlichaampjes van het konijn, zooals Limbeck o.a. heeft aangetoond, een veel grootere resistentie tegenover zouten hebben dan die van den hond.

Evenals dus de giftige eigenschappen van het chloras kalicus — gelijk Prof. Stokvis [3]) het eerst heeft uitgespro-

---

[1]) Fubini u. Modinos, Intravenöse Einspritzung von wässeriger Kochsalz-lösungen bei der Vergiftung mit dem Harn des gesunden Menschen (Moleschott's Untersuch., 1895, S. 556).

[2]) Wel meent Bellati dat de weerstand van honden $2\frac{1}{2}$ maal grooter is dan die van konijnen, maar hij besluit dit uit de vergelijking van zijne coëfficienten met die van Bouchard. Zelf heeft hij niet bij konijnen geïnjicieerd. Het zou, alvorens zijn' uitspraak gerechtvaardigd kan schijnen, noodig zijn te weten of de omstandigheden, waarin beiden hun onderzoek verrichtten, dezelfde waren, vooral met welke snelheid Bellati heeft ingespoten.

[3]) Stokvis, Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XXI, S. 169.

ken en, naar wij meenen, overtuigend heeft bewezen — voor een groot deel op rekening komen van de zoutwerking dier verbinding, is dit ook het geval bij de toxische verschijnselen door urine-injectie teweeggebracht. De overeenkomst tusschen beide is nog grooter: Ook in het geval van de urine verbinden zich *zoutwerking* en *kaliumwerking*, en verduisteren het beeld zoowel der zuivere kalium- als der zuivere zout-intoxicatie.

Voordrachten over geneesmiddelleer. Amsterdam, 1892. I, blz. 254—264.

Marchand, Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. XXII, S. 201 en XXIII, S. 273, 347.

Limbeck, Ueber die Art der Giftwirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. XXVI, S. 39.

HOOFDSTUK V.

De „toxines" der urine.

Komen er, behalve de in de vorige bladzijden besproken stoffen, nog andere zelfstandigheden in de normale urine voor, van onbekende samenstelling, welke in staat zijn elk een deel der verschijnselen te verklaren, die bij de intraveneuze urine-injectie optreden? Aangezien Bouchard langs physiologischen weg getracht heeft hun bestaan aan te toonen, nl. door bespreking der verschijnselen, bij urine-injectie waargenomen, kunnen wij deze vraag eerst nu behandelen, nadat wij in de vorige bladzijden hebben uiteengezet, waaraan, volgens onze opvatting, die verschijnselen moeten worden toegeschreven. Wij hebben daarbij gezien, dat, ter verklaring van den urinedood, het bestaan dier raadselachtige toxines niet behoeft te worden aangenomen.

A priori kan men de gedachte, dat in de urine zeer giftige stoffen, nevenproducten van de stofwisseling zouden voorkomen, niet onwaarschijnlijk noemen. Men heeft ook gemeend [1]), dat langs de longen en de huid dergelijke toxische lichamen zouden worden afgeschèiden, het anthropotoxine van Dubois-Reymond; wel is waar hebben latere onderzoekingen zoo goed als zeker aangetoond, dat in de uitademingsproducten van longen en huid dergelijke vergiften niet te vinden waren, maar niettemin blijft de mo-

[1]) Sinds de bekende onderzoekingen van Brown-Séquard et d'Arsonval.

gelijkheid bestaan, dat de nieren, de uitscheidingsorganen bij uitnemendheid, met de eliminatie er van zouden zijn belast. Tusschen het aannemen van een aprioristisch vermoeden en een experimenteel bewezen waarheid ligt echter een groote afstand. Gaan wij dus na, in hoeverre BOUCHARD geslaagd is in zijne pogingen, om het bestaan van zijne „urotoxines" experimenteel te bewijzen.

Uitgaande van de meening, dat sommige verschijnselen der urine-injectie (myosis, exophthalmus, het kloppen van het hart post mortem, enz.) niet door de bekende urinebestanddeelen kunnen worden verklaard, en dus door nog onbekende stoffen veroorzaakt moeten worden, trachtte BOUCHARD die verschillende hypothetische zelfstandigheden van elkander te scheiden.

Daartoe werd eerst normale urine door behandeling met beenkool ontkleurd. Het bleek toen, dat door die bewerking de urine bijna een derde deel van haar giftigheid verloor [1]). De ontkleurde urine veroorzaakte geen myosis meer. Hieruit leidde BOUCHARD af, dat $\frac{1}{3}$ deel van de toxiciteit der urine op rekening komt van de stoffen, die door beenkool worden gefixeerd, en dat deze het zijn welke bij urine-injectie de myosis teweeg brengen.

Welke zijn die stoffen?

De kaliumzouten kunnen het niet zijn, want daarvan wordt slechts $^1/_{16}$ deel teruggehouden door beenkool [2]).

De alkaloïden worden wel is waar geheel door de kool geabsorbeerd; maar ze zijn, volgens BOUCHARD, in de hoeveelheden, waarin ze in de normale urine voorkomen, weinig toxisch [3]).

Misschien zijn het dus de kleurstoffen, die door de kool volkomen worden teruggehouden, misschien is het een

[1]) Leçons etc. p. 55.
[2]) Ibid. p. 56.
[3]) Ibid. p. 70.

ander, nog onbekend lichaam, dat evenals de kleurstoffen, de eigenschap heeft zich in de beenkool vast te zetten.

Verder zijn onderzoek voortzettende dampt Bouchard een zekere hoeveelheid urine in, waarvan de toxiciteit bekend is. Hetgeen overblijft wordt verscheidene malen met absoluten alcohol uitgewasschen, de alcoholische vloeistoffen verzameld en tot droog toe ingedampt. Op die wijze krijgt hij twee droge extracten: het ééne bevat de in alcohol oplosbare bestanddeelen, het andere die, welke in alcohol onoplosbaar zijn. Lost men nu elk dier beide op in water, dan heeft men twee waterige oplossingen; de ééne (A) is een oplossing van hetgeen oplosbaar is in alcohol, de andere (B) bevat de in alcohol onoplosbare stoffen der urine. Gaat men nu vervolgens de toxiciteit dier beide soluties na, dan blijkt, volgens Bouchard, dat de in alcohol oplosbare stoffen *coma*, *diurese* en *speekselvloed* teweegbrengen, daarentegen geen vermindering der warmteproductie, noch myosis. Dat een gedeelte der urine in staat is speekselvloed te veroorzaken, terwijl de urine in haar geheel dat niet doet, verklaart Bouchard door (geheel willekeurig en wel eenigszins gedwongen) aan te nemen, dat de hoeveelheid speekselvloed veroorzakende zelfstandigheid, voorkomende in de hoeveelheid urine, die in staat is den dood te veroorzaken, niet voldoende is den speekselvloed teweeg te brengen; met andere woorden: de geheele urine [1]) bevat toxische zelfstandigheden, die den dood veroorzaken, zonder aan de „substance sialogène" den tijd te laten, haar werking te ontvouwen.

De in alcohol onoplosbare bestanddeelen veroorzaken *myosis* en *convulsies*, bovendien *vermindering der warmteproductie*, geen coma, geen diurese, geen salivatie.

Daarbij merkt Bouchard in het voorbijgaan nog eens op,

---

[1]) Leçons etc. p. 57.

[2]) Leçons etc. p. 64.

dat normale urine in haar geheel slechts bij uitzondering convulsies teweegbrengt [1]) en dat door ureum-injectie nooit coma wordt veroorzaakt [2]): „Le coma n'est jamais produit par l'urée. Celle-ci ne détermine avant la mort d'autre phénomène que la diurèse." Een paar bladzijden te voren komt echter het protocol voor eener door BOUCHARD verrichte ureum-injectie, waar wij lezen [3]): „Au 58e centimètre cube, *convulsions légères et trémulations se renouvelant de temps à autre.* A la fin de l'injection, *l'animal est dans l'état comateux;* il meurt 10 minutes après la cessation de l'injection." Ook de overige door BOUCHARD in den tekst gemaakte conclusies volgen naar wij meenen, niet uit de door hem meegedeelde protocollen zijner experimenten.

Zoo haalt hij [4]) het volgende voorbeeld zijner proeven aan:

Het in alcohol onoplosbare residu van 200 cM³ urine wordt tot een waterige oplossing gemaakt van 48 cM³... oplossing (A).

Het in alcohol oplosbare residu, in gedistill. water opgelost, neemt een volumen in van 39 cM³.... oplossing (B).

De oplossing (A) wordt ingespoten aan een konijn, dat hevige convulsies krijgt. Dood bij 42 cM³. Geen myosis, behalve onmiddellijk na den dood.

De oplossing (B), ingespoten bij een tweede konijn, veroorzaakt myosis, in het begin der injectie optredende; „van af 10 cM³ wisselt de wijdte der pupil, maar blijft tot aan het einde der injectie minder wijd dan normaal." Geen convulsies, coma. De pupil wordt wijder, speekselvloed, frequente mictie. — 's Nachts sterft het dier.

Terwijl dus in den tekst staat opgegeven, dat de in alcohol oplosbare bestanddeelen geen myosis veroorzaken,

[1]) Leçons etc. p. 58.
[2]) Ibid. p. 59.
[3]) Ibid. p. 53.
[4]) Ibid. p. 57.

blijkt uit het protocol van Bouchard zelf, dat in het eenige door hem medegedeelde experiment het omgekeerde het geval was. Hij zegt dan ook zelf [1]: „A ce point de vue cette expérience est exceptionnelle. *D'ordinaire la pupille se contracte plus par l'extrait aqueux que par l'extrait alcoolique.*"

Dit is echter heel wat anders, dan wat wij in den tekst lezen: de in alcohol oplosbare zelfstandigheden geven myosis, de daarin onoplosbare niet.

Bovendien blijkt, dat de oplossing (B) 10 % ureum bevatte; de concentratie der oorspronkelijke oplossing is dus aanzienlijk veranderd. Evenzoo zijn de in alcohol onoplosbare zouten uit 200 cM.^{3} urine in de oplossing (A) tot 48 cM.^{3} geconcentreerd. Het is duidelijk, dat men de intraveneuze inspuitingen van oplossingen, die in concentratie en dus ook osmotische werking zoozeer van elkander verschillen, als de oorspronkelijke urine en de verkregen soluties, niet met elkander mag vergelijken, zelfs al vindt men de zwakkere oplossing giftiger dan de meer geconcentreerde: Bij de studie der *chemische* giftwerking eener stof moet men allereerst zooveel mogelijk trachten de physische werking der oplossing te elimineeren, vooral omdat men nog zoo weinig den invloed kent der osmotische werkingen op het organisme [2]).

---

[1]) Ibid. p. 58.

[2]) Heeft men met den invloed der osmotische werking bij injectie van zoutoplossingen geen rekening gehouden, dan mag men aan dergelijke experimenten ook geen waarde hechten. Zoo heeft J. E. Abelous (Sur l'action paralysante de l'urine humaine, injectée à la grenouille, Archiv. de physiol., 1895), evenals Bouchard deed, de werking vergeleken van normale urine met die harer in alcohol oplosbare en onoplosbare bestanddeelen. Hij dampte daartoe 400 cM.^{3} urine in. Het residu werd met 95 % alcohol behandeld. De alcoholische vloeistof tot droog ingedampt en het residu opgelost in 40 cM.^{3} water, de oplossing volkomen geneutraliseerd. Evenzoo werd het in alcohol onoplosbare gedeelte opgelost in 40 cM.^{3} water. Neemt men aan, dat de zoutwaarde van de minerale bestanddeelen

Verder moet men bij de studie der giftige werking van de urine zeer voorzichtig zijn met het vervaardigen van alcoholische extracten. Dat een alcoholisch urine-extract, ofschoon zeer weinig minerale bestanddeelen bevattende, sterk giftige eigenschappen vertoont, bewijst niet, dat in de urine behalve de minerale zelfstandigheden nog andere, in alcohol oplosbare, organische stoffen aanwezig waren. Lépine [1]), die overigens in vele opzichten de meening van Bouchard deelt, heeft dan ook de methode der alcohol-extractie laten varen. Hij deelt namelijk mede, dat volgens onderzoekingen van Guareschi, Mosso, Coppola, e. a. in

dier urine 1 % was en die van de organische b. v. 1,5 % NaCl, dan werd dus de Ztw. der door Abelous vervaardigde oplossingen respect. 5 % en 7,5 %. Zoo geconcentreerde oplossingen kunnen voldoende zijn om onafhankelijk van elke chemische werking, verschillende verschijnselen bij de kikvorsch te doen optreden.

Abelous deelt niet mede of hij subcutaan of intraperitoneaal injicieerde, noch of de injectie van de urine en van haar beide extracten in alle gevallen langs denzelfden weg plaats had.

Dergelijke aanmerkingen vallen te maken op het onderzoek van Marette, medegedeeld in zijne reeds genoemde thèse de Paris. Deze gebruikte steeds vloeistoffen, verkregen door in elk geval de urine tot 100 cM.³ in te dampen. Zoo werden, om een paar voorbeelden te noemen, tot 100 cM.³ ingedampt:

175	cM.³	met S. G.	1023	598	cM.³	met S. G.	1016
168	„	„ „	1032	812	„	„ „	1010
158	„	„ „	1029	812	„	„ „	1010
540	„	„ „	1012	1040	„	„ „	1009.

Met andere woorden, nu eens werd een vloeistof ingespoten ongeveer $1^1/_2$ maal meer geconcentreerd, in andere gevallen meer dan **10** maal zoo geconcentreerd als de oorspronkelijke urine. Al was nu ook in het laatste geval het S. G. der oorspronkelijke urine geringer dan in het eerste geval, konden natuurlijk toch de concentraties sterk van elkander verschillen en mag men dus niet uit de werking van de oplossingen die Marette gebruikte, besluiten trekken betreffende verschillen in hunne chemisch-toxische werking.

[1]) Lépine et Aubert, Sur la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. Compt. rend., T. 101, 1885.

zuur midden sommige organische zelfstandigheden toxische lichamen kunnen voortbrengen. Maakt men zonder sommige voorzorgen (hij deelt niet mede welke) een alcoholisch urine-extract, dan ontstaan zeer toxische lichamen, die de werking vertoonen van muscarine of neurine. Het is niet voldoende de urine te voren te neutraliseeren met soda, want volgens Aubert blijkt, dat een volkomen verzadigde urine weêr zuur wordt bij de verdamping in het waterbad.

Het schijnt ons dus toe, *dat langs den weg der alcohol-extractie* Bouchard (*noch* Abelous) *bewezen hebben, dat behalve de bekende bestanddeelen nog onbekende organische, in alcohol oplosbare stoffen in de urine gepraeformeerd zouden voorkomen.*

Bouchard's experiment, betreffende de toxiciteit der door beenkool ontkleurde urine, hebben wij zoo zorgvuldig mogelijk herhaald.

30 Maart 1896. De urine van een normaal persoon, geen eiwit of suiker bevattende, met een S. G. van 1021 wordt in twee porties verdeeld. De ééne portie gefiltreerd en op de gewone wijze ingespoten aan een konijn wegende 2,4 kilogr. De injectie geschiedde met een snelheid van ± 10 cM³. per minuut. Bij ± 50 cM³. begint de pupil zich te vernauwen. Bij ± 150 cM³. enkele convulsies; de pupil wordt steeds nauwer. Sterke speekselvloed. Ademhaling versneld en oppervlakkig. Het konijn watert in den beginne 2 à 3 maal en defaeceert; faeces normaal van consistentie, geringe hoeveelheid. De hoeveelheid door het konijn geloosde urine bedraagt 20 cM³. (S. G. werd ten gevolge van een misverstand niet gemeten). Ten slotte hevige convulsies, snikkende ademhaling, pupil puntvormig. Exophthalmus, nog enkele schokkende respiraties. Dood. Ingespoten waren 230 cM³. dus per kilogram ± 96 cM³. Uit dit experiment blijkt wederom dat de *normale* urine hevige *convulsies* en *speekselvloed* veroorzaakte.

De andere portie wordt herhaalde malen (8 maal) over

eene laag beenkool gefiltreerd. Daarna was de urine in zeer dikke laag nog slechts even getint. Het S. G. was 1020. Deze urine wordt geïnjicieerd aan een konijn, wegende 1,96 kilogr. Snelheid evenals bij de vorige injectie. Bij ± 40 cM³. was de pupil reeds sterk gecontraheerd, werd steeds nauwer; ten slotte puntvormig. Even vóór den dood, gedurende de laatste convulsies, werd ze weer wat wijder. Het konijn waterde 5 à 6 maal. De hoeveelheid urine bedroeg ± 20 cM³. Het S. G. daarvan was 1010. Geen speekselvloed. Bij ± 80 cM³. convulsies, ten laatste zeer hevige exophthalmus, verdwijnen van corneareflex, nog enkele ademhalingen, dood. Post mortem klopte het hart, blaas zoo goed als leeg. Geen defaecatie, darminhoud normaal. Ingespoten waren 120 cM³., dus per kilogr. konijn 61 cM³.

Bij geen der beide konijnen leverde de sectie iets bijzonders op.

Men ziet dus, dat de ontkleurde urine in dit geval zelfs meer toxisch was, in den zin van Bouchard, dan de oorspronkelijke; dat zij *sterke myosis* veroorzaakte, evenals deze, en *sterke convulsies;* dus verschijnselen allen in strijd met Bouchard's waarneming [1]).

Wij meenen hieruit te mogen concludeeren, *dat de normale urine althans in sommige gevallen door ontkleuring met beenzwart niet een gedeelte van haar giftige werking, noch de*

[1]) Verder bleek nog eens te meer uit dit experiment dat de diuretische werking der normale urine zeer gering kan zijn. Verder (in het 2e geval) dat het S. G. der door het konijn geloosde urine (1010) kleiner was dan dat der ingespoten vloeistof (1020). Dit in verband met de zeer geringe hoeveelheid die het dier waterde (ongeveer 20 cM³) toont aan, dat langs de nieren slechts zeer weinig van het met de urine ingespoten zout werd gesecerneerd. Of het langs den darm werd afgescheiden, kon niet worden uitgemaakt. Zeker is, dat het dier *geen* diarrhoe had. — De ztw. van het serum van beide konijnen bedroeg 1,1°% ($\Delta = 0{,}7°$).

myosis veroorzakende, noch de convulsieve eigenschappen, verliest.

Dat de kleurstoffen der normale urine (resp. hetgeen uit de urine door de beenkool wordt geabsorbeerd) voor een deel de oorzaak zijn der vergiftigingsverschijnselen, werd dus door dit experiment onwaarschijnlijk gemaakt.

Mairet et Bosc [1]) vonden, dat de ontkleurde urine minder giftig is dan de oorspronkelijke. De dosis letalis der urine vóór de bewerking met beenkool bedroeg volgens hunne experimenten 100 cM^3 per Kilogr. dier, na de ontkleuring 120 cM^3. Dit zijn echter gemiddelden en het verschil is zóó gering dat men er, na hetgeen we omtrent den graad van nauwkeurigheid der gebruikte methode hebben geleerd, geen besluit uit mag trekken. Bovendien geven de schrijvers niet op, of ze verschillen in weerstand tegenover de urine vonden bij honden en konijnen, die zij beide gebruikten. Verder trad bij de ontkleurde urine wel degelijk myosis op, alleen iets later dan bij de oorspronkelijke. De diuretische werking der urine zou grooter geweest zijn dan die van de ontkleurde.

Men ziet dus, dat volgens deze onderzoekingen slechts quantitatieve verschillen werden gevonden in de werking van de normale en de ontkleurde urine. Houdt men in het oog, hoe wisselend het oogenblik van optreden is en de graad der myosis, ook bij de inspuiting van de gekleurde urine, hoe dikwijls deze geen diuretische werking vertoont, dan zal men uit deze resultaten wel geen vergaande gevolgtrekkingen afleiden.

Mairet et Bosc hebben vervolgens de kleurstoffen uit de urine in zuiveren toestand afgescheiden, in water opgelost en aan konijnen ingespoten, waarbij zij tot de overtuiging kwamen, dat het in de eerste plaats de kleurstoffen zijn, die de toxische werking der normale urine veroorzaken, terwijl de kalium-

---

[1]) Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normale (Arch. de phys., 1891, p. 273).

zouten en het ureum er in veel mindere mate toe zouden bijdragen. Deze onderzoekers zagen namelijk bij de inspuiting der uit de urine afgezonderde kleurstoffen verschijnselen optreden, gelijkende op die, welke zij bij urine-injectie waarnamen. Wat de quantiteit betreft, vonden zij de hoeveelheid kleurstoffen, verkregen uit 200 cM^3. urine, voldoende om 1 kilogr. dier eenigen tijd na de injectie te dooden. (Jammer genoeg bepaalden zij niet de dosis letalis in den zin van Bouchard).

Tegen hunne redeneering zijn twee belangrijke tegenwerpingen te maken:

In de eerste plaats heeft de urine in twee van de vijf gevallen zooveel bewerkingen ondergaan [1]), dat men niet meer weet of de ten slotte verkregen oplossing wel de kleurstoffen bevat, zooals die in de oorspronkelijke urine gepraeformeerd voorkwamen.

Vervolgens — en dit is van niet minder gewicht — bevatte de oplossing der kleurstoffen volgens opgave der schrijvers zelven, slechts sporen van andere stoffen. Het S. G. was 1003. Uit de analyse, die Mairet et Bosc mededeelen, kunnen

---

[1]) Neerslaan met overmaat van basisch loodacetaat; het praecipitaat op een filter met water wasschen en drogen. Daarna behandelen met aether en azijnzuur; deze oplossing wederom filtreeren. De aether van het filtraat laten verdampen aan de lucht, het lood neerslaan door zwavelwaterstof; nog eens filtreeren en het neergeslagen lood uitwasschen met een mengsel van aether en azijnzuur. Deze vloeistof zacht verwarmen om het zwavelwaterstof te verwijderen, tot droog indampen op het waterbad, en het residu in aq. destill. oplossen.

Het eerste filtraat (bij het neerslaan met basisch loodacetaat verkregen) wordt met beenkool behandeld, deze met een kleine hoeveelheid carbon. natr., dat de kleurstoffen uit de beenkool terugneemt.

Eindelijk wordt het, bij de eerste bewerking ontstaande, gekleurde neerslag van acidum uricum met azijnzuur en aether uitgetrokken, deze vloeistoffen verdampt en het residu opgelost in aq. destill.

De drie aldus verkregen vloeistoffen tezamen bevatten alle kleurstoffen.

we berekenen, dat de zoutwaarde ongeveer 0,1 % NaCl is geweest. Dergelijke vloeistof is een aanzienlijk hypisotonische en zal dus reeds daardoor alleen „vergiftigingsverschijnselen" kunnen teweegbrengen.

De vraag of en in hoeverre de kleurstoffen (of de met de kleurstoffen door beenkool geabsorbeerde onbekende zelfstandigheden) der normale urine giftig zijn, is dus ook door de onderzoekingen van Mairet et Bosc niet op bevredigende wijze beantwoord.

Eindelijk hebben wij de organische bestanddeelen uit de urine door verassching verwijderd, de overblijvende minerale zouten in gedistilleerd water opgelost en ingespoten. Wij konden hierbij, in tegenstelling met Lépine en met hetgeen Bouchard in den regel gebeuren zag, *geen vermindering* der giftigheid waarnemen.

1 April 1896. 500 cM^3. urine van een normaal persoon, S. G. 1027, reactie zuur, worden ingedampt op het waterbad, daarna tot droog in een platinaschaal en vervolgens verascht; de asch opgelost in 500 cM^3. aq. destill. De oplossing reageert sterk alkalisch [1]). Er wordt bijgevoegd 12,5 gr. ureum en 2 gr. NaCl. Het S. G. was toen 1020. Dit mengsel werd gefiltreerd, daarna op de gewone wijze ingespoten aan een konijn, wegende 2,5 kilogr. Reeds toen een geringe hoeveelheid (5 cM^3.) der vloeistof was ingespoten, traden convulsies op, enkele oogenblikken later volgde de dood.

2 April 1896. De urine van een normaal persoon, S. G. 1026, reactie zuur, geen eiwit, geen suiker, wordt gedurende 24 uur verzameld; daarvan worden 500 cM^3 evenals in het voorgaande experiment ingedampt en in een platina-

---

[1]) De oorzaak der alkalische reactie konden wij niet met zekerheid aantoonen. Wellicht had zich $CaCO_3$ gevormd en was dit ontleed met vorming van CaO, zoodat zich in de vloeistof vrij Ca $(OH)_2$ bevond.

schaal verascht, de asch opgelost in 500 cM³. aq. destill. Deze oplossing reageerde sterk alkalisch. Er werd aan toegevoegd 12,5 gr. ureum en 2,5 gr. NaCl. Het S. G. was toen 1020. De vloeistof werd met $^1/_{10}$ normaal zoutzuur volkomen en juist geneutraliseerd (lakmoes); daartoe waren noodig 32 cM³. Daarna werd de oplossing ingespoten in de oorvena van een konijn. Bij 5 cM³. convulsies, bij 20 cM³. dood.

In beide gevallen stond post mortem het hart stil; geen myosis, geen speekselvloed, geen exophthalmus. Bij de autopsie werd niets gevonden, dat den snellen dood kon verklaren.

Het gebruikte ureum en de NaCl waren zuiver, zooals bleek uit injecties, die wij er eenigen tijd later mede verrichtten. Wij konden niet vinden, wat de oorzaak was der heftig toxische werking der aldus verkregen oplossingen, noch ook waaraan het te wijten was, dat Lépine de asch van normale urine slechts $\frac{6}{5}$ maal zoo giftig vond als de urine zelf. Ook Bouchard [1]) deelt mede, dat somtijds de asch giftiger is dan de urine, waaruit ze is verkregen. Maar de beide verklaringen die hij er voor geeft zijn onvoldoende.

Het zou mogelijk zijn [2]), volgens Bouchard, dat in de urine organische zelfstandigheden voorkwamen, die de antagonisten waren van de kaliumzouten en dus bij de urineinjectie de werking der kali *corrigeerden*. Deze veronderstelling is, minst genomen, gedwongen. Men had mogen verwachten dat Bouchard, alvorens zoo stoute hypothese neer te schrijven, althans zou getracht hebben deze waarschijnlijk te maken. Echter levert hij geene poging tot bewijs, ofschoon dit toch zeer voor de hand lag. Men behoefde slechts — volgens de methode door Bouchard zelf

[1]) Leçons etc. p. 61.
[2]) Ibid. p. 67.

aangegeven — normale urine met alcohol uit te trekken, het in alcohol oplosbare residu na uitwassching op te lossen in gedistilleerd water, en door dierproeven na te gaan, of deze oplossing, bij een oplossing van kaliumchloride gevoegd, de giftigheid daarvan verminderde.

De andere mogelijkheid door Bouchard genoemd klinkt aannemelijker: door de verassching zouden de kalium- en natriumzouten gedeeltelijk in carbonaten zijn overgegaan, die veel giftiger zijn dan de chloriden, sulphaten of phosphaten dier metalen.

Bouchard had ook nu weer gemakkelijk kunnen nagaan, of deze veronderstelling met de waarheid overeenstemde. In onze beide gevallen hadden zich *geen* carbonaten gevormd, want bij toevoeging van zoutzuur ontstond *geen koolzuurontwikkeling*.

De experimenten en overwegingen, in dit hoofdstuk medegedeeld, geven ons het recht te besluiten, dat tot nu toe niet is aangetoond, dat — behalve de bekende zelfstandigheden — in de normale urine nog andere onbekende, giftige, organische stoffen, de geheimzinnige *toxines* van Bouchard, zouden aanwezig zijn.

De verschijnselen der urine-injectie worden op de in het vorige hoofstuk uiteengezette wijze voldoende verklaard.

Altijd werken verschillende factoren tot den dood van het proefdier mede. Nu eens zal deze, dan weer gene factor zich het sterkst doen gevoelen.

Als men vindt, dat een urine *a* meer toxisch is dan eene urine *b*, dan is dit misschien te wijten hieraan, dat de urine *a* een grootere wateronttrekkende kracht uitoefent op erythrocythen en zenuwelementen dan *b*, of wel dat zij een zeer hypisotonische vloeistof is, of dat de eerste meer kleurstoffen bevat of andere kleurstoffen dan de laatste, of wel dat zij rijker is aan kaliumzouten of aan kreatinine,

[3]) Leçons etc. p. 60.

of eindelijk aan eenige van die oorzaken tegelijk. Maar uit de verkregen cijfers het besluit te trekken, dat *a* meer toxines bevat dan *b* (toxines wier bestaan minstens hoogst problematisch is) is niet gewettigd.

Vatten wij de reslutaten, waartoe ons onderzoek ons tot nu toe geleid heeft, in korte woorden samen, dan meenen wij te hebben aangetoond:

1°. Dat het bepalen van urotoxische coëfficienten in den zin van Bouchard, en dus ook elk onderzoek, dat daarop berust, niet de minste waarde heeft voor de pathologie.

2°. Dat de methode ter bepaling van de giftigheid der urine onbruikbaar is, wegens het groot aantal bronnen van fouten.

3°. Dat door Bouchard niet is aangetoond, of zelfs maar waarschijnlijk gemaakt, dat in de normale urine *toxines* zouden voorkomen.

4°. Dat dus de onderzoekingen van Bouchard voor de leer der auto-intoxicatie geen feiten hebben aangebracht.

HOOFDSTUK VI.

De leer der Auto-intoxicatie.

Wij hebben in de vorige bladzijden gezien, dat de methode van Bouchard ons geen betrouwbaar middel aan de hand doet, waardoor wij zouden kunnen nagaan of bij bepaalde ziekteprocessen giftige stoffen, toxines, in het bloed circuleeren, resp. langs de nieren worden uitgescheiden. Om die aan te toonen kan men — zoover voorloopig is te voorzien — slechts éénen weg volgen, n. l. die giftige stoffen in chemisch zuiveren toestand afscheiden. Maar ook indien men er in slaagt bij verschillende ziekten abnormale lichamen in bloed of urine aan te toonen, dan heeft men daarmede nog in geenen deele bewezen, dat die lichamen de oorzaak der ziekteverschijnselen zijn. Even goed kan het wezen, waarschijnlijker zelfs is het, dat zij het produkt zijn van abnormale stofwisselingsprocessen. Slechts dán zou men de gevonden „toxines" mogen opvatten als de oorzaak van eenige ziekte, en de ziekte in kwestie als een intoxicatie, indien die toxines, in het lichaam van mensch of dier gebracht, de ziekte zelf tot stand deden komen. Wij bedoelen de ziekte en niet slechts enkele der ziekteverschijnselen. Want mocht men — om een voorbeeld te noemen — in de urine van epileptici lichamen vinden, die bij een dier ingespoten, aanleiding gaven tot convulsies, dan zou het zeker niet gerechtvaardigd zijn te zeggen, dat men het proefdier epileptisch gemaakt had.

Tot nu toe is aan genoemden eisch door de woordvoerders der intoxicatieleer niet voldaan.

Veeleer heeft men met zeer gebrekkige gegevens getracht de feiten in overeenstemming te brengen met de theorie. Dit blijkt o. a. zeer duidelijk uit de geschiedenis „der acetonaemie."

In den lateren tijd heeft von Jaksch [1]) in verscheidene geschriften getracht de meening ingang te doen vinden, dat in sommige pathologische gevallen eene aanzienlijke hoeveelheid aceton gevormd wordt, tengevolge van abnorme gistingen en rottingsprocessen in den tractus intestinalis; dat dit aceton, in het bloed komende, aanleiding zou geven tot zeer ernstige stoornissen, en zelfs den dood zou kunnen teweegbrengen. Evenals een aantal giftige stoffen zou ook het aceton langs de nieren verwijderd worden. Tot deze gevallen van acetonaemie rekende men vroeger o. a. het coma diabeticum, waarbij, zooals men weet, een vrij aanzienlijke hoeveelheid aceton in de urine voorkomt en verder een eigenaardig, door von Jaksch voor 't eerst beschreven symptomencomplex: de *epilepsia acetonica*. Deze opvatting nu van von Jaksch, dat er een auto-intoxicatie door aceton, een acetonaemie voorkomt, steunt alleen op de waarneming, dat in een paar gevallen waarbij een patient een op epilepsie gelijkend ziektebeeld vertoonde, waarvoor geen oorzaak te vinden was, de urine een sterke acetonreactie gaf. Het is duidelijk, en ieder die onbevooroordeeld is, zal moeten erkennen, dat deze grond onvoldoende is om zelfs een begin van bewijs te vormen voor het bestaan der acetonaemie; al dadelijk, omdat eenerzijds b.v. het coma carcinomatosum

---

[1]) Von Jaksch, Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin, 1885.
Ueber Coma carcinomatosum. Wiener med. Wschr. 1883, No. 16.
Weitere Beobachtungen über Acetonurie. Ztschr. f. kl. Med. Bd. VIII, 1884.
Epilepsia acetonica, Z. f. kl. Med., Bd. X, 1886.

voorkomt zonder acetonurie, en aan den anderen kant onder de meest verschillende omstandigheden de urine een meer of minder sterke acetonreactie geeft, zonder dat er eenige verschijnselen bestaan, overeenkomende met die, welke von Jaksch aan het aceton toeschrijft. Om von Jaksch' hypothese te bewijzen of zelfs ook maar waarschijnlijk te maken, zou het noodig zijn aan te toonen:

1°. dat in den tractus intestinalis in sommige gevallen abnorme gistingen of rottingsprocessen kunnen plaats hebben, die tot de vorming van aceton in aanzienlijke hoeveelheid aanleiding geven. Ook zou men daarbij moeten aantoonen, dat in de gevallen van zoogenaamde acetonaemie dergelijke processen met acetonvorming in den darm werkelijk plaats grijpen;

2°. dat aceton in de bloedbaan gebracht, in staat is het ziektebeeld der zoogenaamde acetonaemie te voorschijn te roepen.

Nu is bij talrijke onderzoekingen daaromtrent nooit gebleken, dat bij de gisting van koolhydraten aceton ontstaat. Ook v. Jaksch zelf kon bij de alcoholische gisting van suiker nooit acetonvorming waarnemen, bij de melkzure gisting zeer geringe hoeveelheden, eveneens bij de alcoholische gisting van glycerine. Dit laatste kan buiten beschouwing blijven, daar in den darm nooit glycerine gevonden wordt en de hoeveelheid aceton bij de melkzure gisting van suiker gevormd, is zoo gering dat ze als bron van intoxicatie niet in aanmerking behoeft te komen. Ook wanneer druivensuiker door toevoeging eener kleine hoeveelheid faeces tot gisting werd gebracht, afkomstig van patienten die veel aceton in de urine afscheidden, verkreeg von Jaksch naast de gewone producten der gisting nooit aceton.

„Ob vielleicht etwa unter für diese Gährungen günstigeren Bedingungen die sich eventuell im Darm finden

eine stürmischere Acetonbildung eintritt, müssen wir vorläufig dahin gestellt sein lassen", zegt von Jaksch [1]).

Verder is het bekend, dat het aceton zelfs in groote giften aan menschen en dieren zonder nadeel kan worden toegediend. Kussmaul [2]) zag bij toediening van 6 gram aceton per dag aan menschen geen stoornissen optreden; Frerichs [3]) gaf zelfs 10—12 gram, en eens aan een diabeteslijder, die langen tijd achtereen aceton in de urine vertoonde, 20 gram vijf dagen achtereen, zonder eenige nadeelige gevolgen. Verder wordt daar een patiente beschreven, die eenigen tijd achtereen urine loosde, waaruit men 40 cM^3. aceton kon bereiden en die niettemin gedurende dien tijd „munter umherging" en later haar huishouden zonder eenige stoornis waarnam. Er is dus niets dat voor de hypothese pleit; integendeel alles pleit er tegen. Om toch de theorie te redden, heeft v. Jaksch dieren aan de dampen van aceton blootgesteld en zag dan die dieren onder verschijnselen, die trouwens zeer weinig geleken op de *epilepsia acetonica*, succombeeren. De proeven werden zoo ingericht, dat door de klok waaronder het proefdier zat, een luchtstroom werd gezogen, die eerst door kokende aceton streek. Op die wijze waren dus de proefdieren genoodzaakt te ademen in een met acetondamp bijna verzadigde atmospheer. Dat onder die voorwaarden de dieren te gronde gingen, bewijst daarom nog niet, dat kleine giften aceton in den darm gevormd, tot vergiftigingsverschijnselen op epilepsie gelijkende of tot een plotseling optredend coma aanleiding kunnen geven. Dit wordt des te duidelijker, als men bedenkt, dat v. Jaksch bij zijne proeven de volgende enorme doses aceton liet gebruiken:

[1]) Epilepsia acetonica, Ztschr. f. klin. Med. 1886, S. 381.

[2]) Zur Lehre von Diabetes mellitus (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XIV, 1874).

[3]) Ueber den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes (Ztschr. f. klin. Med. 1883 S. 1).

I	konijn,	wegende	1700	gram	70.8	gram aceton.
II	„	„	520	„	50.	„ „
III	„	„	550	„	90.72	„ „
IV	„	„	820	„	157.	„ „
V	kat,	„	1750	„	44.5	„ „

Dit voorbeeld leert, hoe weinig door de woordvoerders der auto-intoxicatieleer wordt vastgehouden aan de eischen, die men stellen moet, wil men eene hypothese tot den rang eener theorie verheffen.

Beziet men de zaak van naderbij, dan vallen er tegen de „neue Lehre" zooals Albu de leer der auto-intoxicatie noemt, in de uitbreiding, die men haar tegenwoordig tracht te geven, zwaar wegende bedenkingen in het midden te brengen. Het „goldenes Körnchen Wahrheit" dat er in zou liggen is bovendien geenszins nieuw. Want hetgeen waar is in deze leer, weet men sinds onheugelijke tijden: dat sommige secretie-producten van het organisme giftig zijn en dat terughouden dier stoffen in het lichaam tot ernstige stoornissen aanleiding moet geven. Trouwens Albu geeft toe dat de auto-intoxicatieleer een terugkeer is tot de *krasentheorie*. Maar hetgeen beide leerstukken van elkander onderscheidt, zegt hij, is dat de krasentheorie alleen steunt op speculatie, de nieuwe leer daarentegen op experimenteel onderzoek. Ons komt het echter voor, dat juist de experimenteele grondslag voor bedoelde leer niet is geleverd.

Van strenge bewijsvoeringen vindt men geen spoor en overal, waar de auto-intoxicatie tot verklaring der ziekteverschijnselen wordt te hulp geroepen, ontmoet men slechts hypothesen. Slaat men bijv. het boek van Albu op en gaat men hoofdstuk voor hoofdstuk na, dan staat men verbaasd over de wijze, waarop onbewezen praemissen als uitgangspunt der redeneering worden gekozen, om toch maar coûte que coûte de meest verschillende toestanden door auto-intoxicatie te verklaren. Één enkel voorbeeld, om te doen zien, op welke wijze men pleegt te redenee-

ren: „In das Gebiet der chronischen Auto-intoxicationen vom Magen aus gehört auch das Krankheitsbild der sogenannten Migräne. Ueber das Wesen der Migräne hat man ja die verschiedensten Hypothesen aufgestellt ohne dass es bisher gelungen ist, eine derselben als Thatsache nachzuweisen. Die Theorie der Auto-intoxicationen gesellt sich ihnen ebenbürtig zu. Auch sie lässt sich nicht exact nachweisen, aber sie hat eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich."

Derhalve: er bestaat geen enkele hypothese omtrent de genese der migraine die bewezen is. Dat ze op auto-intoxicatie zou berusten, valt, wel is waar, evenmin te bewijzen, maar niettemin de *nieuwe* theorie moet met de andere concurreeren. Men zal toegeven, dat om dit te bereiken de feiten niet weinig verwrongen moeten worden. Inderdaad, al komen somtijds gevallen voor, waarbij hoofdpijn — een enkele maal zelfs eenzijdige hoofdpijn — optreedt tengevolge eener dieetfout of bij sommige menschen na het gebruik van bepaalde spijzen, de werkelijke klassieke „*hemicranie*" bestaat toch, zooals ieder zal moeten erkennen, voornamelijk in periodiek optredende *hoofdpijnen*. gepaard gaande met vasomotorische stoornissen en waarbij dan ook dikwijls maagverschijnselen voorkomen.

Wij achten het boven elken twijfel verheven, dat bij een aantal ziekten, waarbij de uitscheiding van stofwisselingsproducten is belemmerd, chemische vergiftiging, zelfvergiftiging zoo men wil, moet optreden. Zoo bij uraemie, bij stuwings-icterus, bij CO_2-ophooping in het organisme. Wil men daarbij van auto-intoxicatie spreken, dan is daartegen niets te zeggen; maar deze opvatting behoort tot de oudste in de pathologie; de naam alleen is nieuw en de „neue Lehre" heeft noch nieuwe bewijzen, noch nieuwe inzichten weten te leveren. Duidelijk blijkt dit bijv. bij de studie der uraemie. Reeds zeer lang vóór Bouchard heeft men de uraemische verschijnselen toegeschreven aan de retentie van

urinebestanddeelen. In 1836 deelt BABINGTON [1]) mede, dat hij bij eene vrouw, die onder verschijnselen van uraemie stierf, gedurende het leven in het bloedserum 1 1/2 % ureum heeft aangetroffen. De beroemde uraemie-theorie van FRERICHS dateert van 1851. Over de aetiologie der eclampsie sprekende, zegt ROSENSTEIN [2]), dat naar de opvatting van sommige onderzoekers, deze een vorm van uraemie is „wobei als das eigentlich Wirksame die Vergiftung des Blutes mit Harnbestandtheilen oder deren Zersetzungsproducten anzusehen ist", en haalt de woorden van SCANZONI aan, die als oorzaak van de eclamptische convulsies aanneemt „die Anhäufung von excrementiellen Producten", zonder nog te willen beslissen „ob hier der Harnstoff oder die theils bekannten, theils bis jetzt noch nicht näher ermittelten Extractivstoffe die Hauptrolle spielen." Welk nieuw licht hebben, nu de onderzoekingen van BOUCHARD in het vraagstuk der uraemie gebracht? „L'urémie comprend — zegt BOUCHARD [3]) — des intoxications diverses, multiples, auxquelles sont attribuables les divers symptômes. C'est un empoisonnement mixte, non pas par l'urine, mais par ce qui devait devenir de l'urine." Men zou van deze uitspraak kunnen zeggen, wat HENLE over de theorie van FRERICHS opmerkte, dat deze voor de vroegere raadselen een nieuw in de plaats had gegeven. Welke zijn dan de zelfstandigheden die, volgens BOUCHARD, de oorzaak zijn der uraemie? Dat de stofwisselingsproducten en de minerale voedingsbestanddeelen voor een groot deel verantwoordelijk gesteld moeten worden, meenden ook de schrijvers die het ureum, de kreatinine, de extractiefstoffen, de kaliumzouten als

[1]) Geciteerd naar: BARTELS, Allgemeine Symptomatologie der Nierenkrankheiten, in v. ZIEMSSEN's Handb. der spec. Path. u Ther. Bd. IX, 1.

[2]) Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten, 3e dr. 1886, S. 98.

[3]) Leçons etc. p. 135.

de schuldige beschouwden. Niet de urine-retentie is de bron der uraemie, zegt Bouchard [1]), maar het terugblijven van datgene wat urine zou moeten worden, en nu gaat hij met zijn eigen opvatting in strijd, niettemin in de urine de schuldige bestanddeelen, de geheimzinnige „toxines" zoeken.

Bij de studie van de pathogenese der uraemie zal men allereerst nauwkeurig en in een groot aantal gevallen de *chemische* samenstelling van het *bloed* in normale omstandigheden en bij onvoldoende werking der nieren moeten nagaan. Wellicht zal men dan intermediaire stofwisselingsproducten vinden, waaruit normaliter het ureum zou zijn ontstaan en die bij het physiologisch experiment in staat blijken de uraemische verschijnselen te verklaren. Zoolang de physiologische chemie echter geen constante afwijkingen heeft aangetoond in de samenstelling van het bloed bij uraemie, is de auto-intoxicatieleer in dit opzicht geen stap verder gekomen dan zij was ten tijde van Scanzoni

Ook de onderzoekingen van Ludwig und Savor [2]) en die van Chambrelent [3]) over eclampsie, beide berustende op de methode van Bouchard, hebben ons niets nieuws geleerd. Ludwig und Savor vonden in het stadium convulsivum de urine minder giftig dan bij normale barenden, het serum giftiger. Volgens hen is in de graviditeit het serum reeds normaliter giftiger dan in gewone omstandigheden, de urine minder giftig. Bij eclampticae is deze afwijking nog veel grooter. Na den aanval wordt de giftige zelfstandigheid snel verwijderd; derhalve moet volgens hen deze stof een sterk diuretische werking uitoefenen. Chambrelent vond de giftigheid van

[1]) Bouchard, Leçons etc. p. 135. Ainsi l'urémie est un empoisonnement mixte, non pas par l'urine (comme on le dit par abus de langage) mais par ce qui devait devenir de l'urine.

[2]) Experimentelle Studiën zur Pathogenese der Eklampsie. Monatschr. f. Geburtshülfe und. Gynaecol., 1895.

[3]) Toxicité du sérum maternel et foetal dans un cas d'éclampsie puerpérale (Arch. de clin. de Bordeaux, 1894, refer. Schmidt).

het serum bij eclampticae, en ook bij de kinderen door eclampticae ter wereld gebracht, veel sterker dan normaal.

Dat de resultaten van het onderzoek betreffende de urinetoxiciteit bij eclampsie niet toelaat gevolgtrekkingen te maken, zooals Ludwig und Savor deden, behoeft niet meer te worden vermeld, afgezien nog hiervan dat op de wijze, waarop zij de methode toepasten, veel is aan te merken. Bovendien, reeds het geringe kaliumgehalte der urine kan wellicht als oorzaak der toxiciteitsvermindering van de urine worden aangezien.

Bij de injectie van serum valt een der bezwaren weg, die tegen de urine-inspuiting in het midden zijn te brengen: hier zijn slechts kleine hoeveelheden noodig en zal dus de bepaling der dosis letalis meer gelijken op die bij sterk werkende alkaloïden. Daar tegenover staat, dat wij nog zeer weinig weten omtrent de wijze waarop normaal serum, bij een dier ingespoten, den dood teweegbrengt.

Wel weten wij, dat het serum van eene diersoort, ingespoten aan een individu derzelfde soort, veel minder giftig werkt dan op een dier eener andere species. Als nu het serum van een konijn, bij een ander konijn ingespoten, eene geringere giftigheid oplevert dan het serum van een hond, ingespoten bij een konijn, zou men dan mogen concludeeren, dat de hond een grootere hoeveelheid gif produceert?

Hoe voorzichtig men zijn moet met het trekken van besluiten uit dergelijke injectie-proeven, bewijst een experiment van Schiffer [1]). Deze exstirpeerde bij een konijn de nieren, doodde het na 24 uren door verbloeden, ving het bloed op in alcohol, filtreerde en dampte in. Het residu werd opgelost in gedistilleerd water; de helft daarvan ingespoten aan een kikvorsch, die de verschijnselen vertoonde van eene intensieve vergiftiging, volkomen gelijkende op

[1]) Schiffer, Ueber eine toxische Substanz im Harn (Deutsch. med. Wschr., 1883, S. 229).

die eener urine-injectie. De conclusie lag voor de hand: in het bloed van het proefdier had zich na de nierexstirpatie het „urinegif" in meer dan normale hoeveelheid opgehoopt. Gelukkig verrichtte Schiffer een contrôleproef met een normaal konijn, wiens bloed juist op dezelfde wijze werd behandeld als in het eerste geval. En nu bleek het residu, in water opgelost, afkomstig van het normale dier, volkomen dezelfde verschijnselen teweeg te brengen als die van het geopereerde, zonder dat qualitatief of quantitatief eenig onderscheid viel waar te nemen.

Wij zien dus, dat ook de injectie met serum ons niet nader kan inlichten omtrent de genese der eclampsie, zoolang niet de physiologische chemie uit het bloed bij eclampticae abnormale giftige stoffen in zuiveren toestand heeft weten af te scheiden, of normale in te groote hoeveelheid daarin heeft aangetoond. Mochten dergelijke stoffen worden gevonden [1]), dan zal nog de vraag beantwoord moeten worden, of zij oorzaak dan wel gevolg zijn van de eclamptische convulsies. Daartoe zal men bij voorbeeld ter contrôle de samenstelling van het bloed moeten nagaan bij personen die convulsies vertoonen, in gevallen waar men weet dat deze zeker niet op intoxicatie berusten, bij voorbeeld bij Jackson'sche epilepsie. Eerst op dergelijke wijze zal men met zekerheid kunnen uitmaken of een pathologische toestand op auto-intoxicatie berust, slechts dan zal men de leer der auto-intoxicatie op wetenschappelijken grondslag kunnen vestigen.

Zien we nu eens of de nieuwe leer misschien een beter inzicht heeft gegeven in verschijnselen, die vroeger door de reflextheorie werden verklaard, en nemen wij als voor-

---

[1]) d'Espine, De l'accumulation des sels de potasse dans le sérum pendant l'attaque d'éclampsie, Rev. de méd., 1884, p. 689, meent in een geval van eclampsie en in een van uraemie na scarlatina eene abnorm groote hoeveelheid kaliumzout in het bloed te hebben aangetoond.

beeld de *vertigo e stomacho laeso*. Men heeft gemeend de cerebrale verschijnselen, die somtijds optreden bij lichte maagdarmstoornissen, niet beter te kunnen verklaren dan door aan te nemen, dat ten gevolge dier stoornissen abnormale gistingen plaats hebben, dat dientengevolge abnorme zelfstandigheden in maag en darm worden gevormd en geresorbeerd, en dat op deze wijze, dus door zelfvergiftiging, bedoelde verschijnselen tot stand komen.

Deze zelfstandigheden aan te toonen in den darm van personen, lijdende aan dergelijken vertigo, aan te toonen dat ze in het bloed overgaan, dat ze, in het bloed van proefdieren gebracht werkelijk in staat zijn verschijnselen van cerebralen aard (duizeligheid b. v.) teweeg te brengen, daartoe worden zelfs geen pogingen aangewend.

Een dergenen, die met veel nadruk de cerebrale verschijnselen als het gevolg eener auto-intoxicatie heeft verklaard, is Pick [1]). Niet alleen de vertigo, ook het ziektebeeld der neurasthenie berust, volgens dezen schrijver, grootendeels op auto-intoxicatie.

„Als Beweis hierfür kann ich nichts anders vorbringen als dass die Hintanhaltung von Auto-intoxicationen durch eine antifermentative Behandlung mit einer Heilung der geschilderten verschiedenartigsten nervösen Begleiterscheinungen einhergeht". Die behandeling bestaat hierin, dat de patienten het *„bei Magenkrankheiten wegen seiner Wirkung allberühmte Kreosot* in der Formel 0,050 gr., 3 × d. d." gebruiken, of wel ichthyol in dubbele dosis.

Deze behandeling helpt snel. In 3 à 4 dagen, hoogstens in een dag of 10 waren alle door Pick beschreven patienten, en een groot aantal wier ziektegeschiedenis hij niet mededeelt, genezen.

In de meeste gevallen van vertigo vond Pick verder

---

[1]) Pick, Zur Pathologie und Therapie der Auto-intoxicationen (Wien klin. Wschr. 1892. N°. 46 en 47).

atonie van de maag. Hoe deze geconstateerd werd, blijft onvermeld. De ziektegeschiedenissen zijn zeer kort. Meestal leest men: „Die objective Untersuchung ergab Atonie des Magens, übrigens normaler Befund."

Dat de intoxicatieleer in hare toepassing op den *Magen-Darmschwindel* met weinig steekhoudende argumenten verdedigd wordt, behoeft naar het ons voorkomt, geen verder betoog.

Was het nu werkelijk noodig deze, in dit geval op niets steunende, volkomen uit de lucht gegrepen auto-intoxicatietheorie te hulp te roepen, om de verschijnselen te verklaren? Was dan de reflextheorie geheel onvoldoende om rekenschap te geven van de feiten?

Naar onze meening zeer zeker niet. Het valt immers niet te ontkennen, dat sommige stoffen, in aanraking komende met het maagslijmvlies, aanleiding geven tot een gevoel van misselijkheid, dat stijgen kan tot onbepaalde cerebrale gewaarwordingen, duizeligheid en dergelijke. In deze gevallen moeten niet giftige stoffen, welke zouden geresorbeerd worden, verantwoordelijk worden gesteld voor die symptomen; maar de direkte prikkeling van zenuwvinden in het maagslijmvlies, naar de hersenen overgebracht, veroorzaakt deze subjectieve verschijnselen. Hoe dikwijls komen deze toestanden niet voor, wanneer men sommige, ieder op zich zelf onschuldige spijzen, door elkander gebruikt. Kinderen, die uit gulzigheid vaak zoete lekkernijen eten, tegelijk met andere spijzen, ondervinden dit dikwijls genoeg. Op analoge wijze zullen lichte functiestoornissen van de maag, soms ook wel gistingsprodukten, tot stand komende in een maag met atonischen wand, tot dergelijke verschijnselen aanleiding geven. Trouwens de opvatting dat een wisselwerking bestaat, die we ons naar onze tegenwoordige kennis niet anders denken kunnen dan direkt door zenuwgeleiding plaats hebbende, behoeft niet veel woorden tot verdediging. Herhaaldelijk ziet men maagstoornissen optreden na hevige emoties: studenten, die uit

de examenzaal komende, braakneiging hebben, kooplieden, die ten gevolge van overmatige geestesinspanning digestiestoornissen vertoonen, zijn lang niet zeldzaam.

Ook bij de genese der *gastroxynsis* van Rossbach wordt, ongetwijfeld met alle recht, aan psychische invloeden een belangrijke rol toegeschreven. En dat omgekeerd cerebrale verschijnselen ontstaan kunnen van uit de maag, zonder dat er sprake zijn kan van intoxicatie, van chemische werking over 't algemeen, blijkt uit de talrijke gevallen, waarin personen een gevoel van duizeligheid krijgen, als ze geruimen tijd niet gegeten hebben, als hun maag leêg is. Bij sommigen treedt dit verschijnsel geregeld op, als zij aan het werk gaan alvorens te ontbijten, bij anderen als zij verzuimen op den gewonen tijd het middagmaal te gebruiken. Dikwijls is die duizeligheid zóó sterk, dat dergelijke personen, naar hun zeggen, bang zijn „te zullen neerslaan van flauwte."

Een ander symptomencomplex, dat met zekere voorliefde als het gevolg eener auto-intoxicatie wordt voorgesteld, zijn de verschijnselen bij koprostase, de hoofdpijn, het gebrek aan eetlust, braken enz. Een bron voor intoxicatie is bij koprostase gemakkelijk te vinden. De giftige stoffen, in de faeces bevat, zullen namelijk des te gemakkelijker geresorbeerd worden, naarmate deze langer in den darm worden teruggehouden. Maar men vergeet, dat dit niet meer is dan eene theoretische redeneering en geenszins een bewijs. Men houdt geen rekening met de werking van het darmepitheel, dat allerminst alle stoffen doorlaat. Noch met de beschuttende werking der lever. En vooral verliest men uit het oog, dat het vergif langs chemischen weg in het bloed zou moeten worden aangetoond; dat men zou moeten bewijzen, dat het in voldoende hoeveelheid aanwezig is, om bedoelde verschijnselen teweeg te brengen, en dat deze overeenkomen met die, welke de giftige stof in staat is bij het dierexperiment te vertoonen. Het is inderdaad

moeielijk in te zien, waarom men aan de bewijsvoering eener theorie over auto-intoxicatie mindere eischen zou moeten stellen dan bijvoorb. aan die eener bacteriologische. Dit houden de verkondigers der intoxicatieleer niet in het oog. Men maakt er zich af met analogieën. Misselijkheid en braken bij koprostase en bij alcoholmisbruik: dus het eerste even goed intoxicatie als het laatste. Snel voorbij gaande exanthemen na het gebruik van sommige artsenijen en bij sommige maag-darmcatarrhen: dus berusten ook de laatste op intoxicatie. Toch zou het niet moeielijk vallen bij de meeste dier voorbeelden op andere analogieën te wijzen: tusschen de exanthemen bij sommige acute maag-darmcatarrhen en de angioneurosen, die men zoo herhaaldelijk bij zenuwachtige individuën ziet optreden onder den invloed van emoties, van het medisch onderzoek in het bijzonder. En gelijken de dyspeptische en koprostatische verschijnselen niet dikwijls als twee druppels water op die, welke personen vertoonen, die wagenziek zijn of zeeziek.

Dergelijke meening is ook Katz [1]) toegedaan, die bovendien duidelijk heeft aangetoond, dat de gistingsproducten, die zich bij chronische maag-darmziekten kunnen ontwikkelen, in den regel in veel te geringe hoeveelheid zullen aanwezig zijn dan dat zij door resorptie het ziektebeeld zouden kunnen doen ontstaan. Aan den anderen kant zijn er ook in dit geval deugdelijke argumenten bij te brengen ter verdediging van de reflextheorie, die in den tegenwoordigen tijd, zeer ten onrechte, door sommige onderzoekers met zekere minachting wordt ter zijde geschoven. Zoo noemt bijv. Albu [2]) deze theorie „eine Verlegenheitshypothese, die fast zur Phrase geworden ist. Was man sich nicht erklären kann, sieht man am besten als Reflexneu-

[1]) Katz, Zur Lehre der Auto-intoxicationen bei chronischen Magen- und Darmkrankheiten (Wien. med. Presse N°. 28, 1893).

[2]) Albu, Ueber die Auto-intoxicationen des Intestinaltractus. Berlin, 1895, S. 50.

rose an." En met onverklaarbare inconsequentie laat hij er op een andere plaats [1]) op volgen: „Mit Erfolg kann die Reflextheorie die Concurrenz mit der Intoxicationstheorie gerade auf dem Gebiete der intestinalen Auto-intoxicationen aufnehmen", enz. [2]).

De reflextheorie lijkt ons niet zoo onaannemelijk als men het soms wil doen voorkomen. De klopproef van Goltz toont het bestaan van reflexwerkingen onomstootelijk aan, en aan den anderen kant zijn er een aantal feiten, die de leer der auto-intoxicatie niet bij machte is te verklaren. Indien werkelijk de bezwaren bij koprostase op intoxicatie berusten, hoe komt het dan dat deze in den regel *onmiddellijk* na ontlasting van den darminhoud verdwijnen? De, volgens de intoxicatie-theorie, uit den darm geresorbeerde en in het bloed circuleerende giften worden toch niet op het oogenblik der defaecatie uit het bloed verwijderd. Evenzoo leert de dagelijksche klinische ervaring, dat de stoornissen, die optreden bij overvulling der maag (dilatatio

[1]) Ibid. S. 199.

[2]) Tezelfder plaatse komt in het overigens hoogst lezenswaardige boek van Albu een verschrijving voor die rectificatie behoeft. Van het artikel van Katz sprekende, zegt hij: „„Diese Kritik (i. e. von Katz) erstreckt sich auf die Auto-intoxicationen bei acuten Magen- und Darmkrankheiten." In weit höherem Maasse ist aber eine solche Kritik den chronischen Auto-intoxicationen bei Magen- und Darmkrankheiten gegenüber geboten, die Katz wohl auch *theilweis* im Auge gehabt hat, enz." " Echter blijkt èn uit den inhoud èn uit den titel van Katz' mededeeling (Zur Lehre der Auto-intoxcationen bei *chronischen* Magen- und Darmkrankheiten) ten duidelijkste, dat deze uitsluitend de chronische maag-darmziekten op het oog heeft. „Es erscheint demnach", zoo luidt het slotwoord van Katz, „die Lehre von den Auto-intoxicationen in der allgemeinen Anwendung nicht genügend fundirt. Wir sind... nicht berechtigt ihr ein so vages Gebiet, wie es die *chronischen* Magen- Darmerkrankungen sind, einzuräumen, sondern müssen ihre Herrschaft auf eine kleine Gruppe acuter Digestionsstörungen einengen.

ventriculi bijv.) noodzakelijk van zenuwwerking afhankelijk moeten zijn.

Het volgende voorbeeld toont dit ten duidelijkste aan. Het gold een patiente, lijdende aan maagverwijding ten gevolge van een stenosis duodeni, door een carcinoom veroorzaakt. Toen ik bij patiente kwam, vond ik haar overeind zittende, zich vastklemmende aan de verpleegster; het gelaat ingevallen, geen antwoord gevende op de vragen die men haar deed. De pols was zeer klein en week, frequentie 124. Nadat de oesophagussonde was ingebracht, perste patiente een groote hoeveelheid eener bruinachtig gekleurde, stinkende massa uit de maag, zuur reageerende: de hoeveelheid door persen, daarna door hevelen verkregen, bedroeg 2.3 L., bevatte geen vrij HCl, veel sarcinen. Niets gemakkelijker, dan hier den collapsachtigen toestand aan auto-intoxicatie toe te schrijven. Echter veranderde de toestand der patiente *onmiddellijk* na ontlediging der maag op verrassende wijze. Het gelaat helderde op, de oogen verloren hun starenden blik, de pols werd voller, resistenter en minder frequent (96). Patiente ging rustig liggen, zei dat ze zich zeer verlicht gevoelde, en sliep na 1 of 2 minuten kalm in.

Dergelijke voorbeelden — wij herhalen het — ziet men dagelijks aan het ziekbed. Zij bewijzen overtuigend, dat hier *directe zenuwwerking* in het spel is. Want de hypothetische, in het bloed circuleerende vergiften konden onmogelijk terstond na het uithevelen uit het bloed verdwenen zijn.

Uit het boek van Albu, dat men wel als het nieuwste standaardwerk over de leer der auto-intoxicatie mag aanmerken, blijkt herhaaldelijk op hoe zwakken bodem deze theorie steunt; telkens leest men zinnen als deze: „Ohne dass sich ein directer Beweis für die Theorie erbringen lässt, scheint doch die Vermuthung gerechtfertigt dass diese Fälle zum guten Theil durch Auto-intoxication hervorgerufen

werden" [1]) of wat verder, over den reeds besproken Magen- und Darmschwindel sprekende: „Diesen Theorien (reflectorische Theorie) kann gegenwärtig noch die Intoxicationstheorie mit ebensoviel Anspruch auf Wahrscheinlichkeit an die Seite gestellt werden. Exacte Beweise freilich lassen sich zur Stütze dieser Theorie einstweilen noch nicht beibringen." [2]). En dat Albu's redeneering somtijds meer doet denken aan pogingen om gelijk te krijgen, dan aan een ernstig zoeken naar waarheid, toonen de volgende woorden [3]): „Schliesslich sei noch der Möglichkeit gedacht, dass die Tetanie bei Helminthiasis und Magenectasie auf dem Wege eines indirecten Reflexes zu Stande komme, indem die aus den Magen-inhaltsmassen hervorgegangenen oder van den Darmparasiten producirten toxischen Substanzen secundär die Magen- resp. Darmnerven reizen. Von dieser Vereinigung der Intoxications- und Reflextheorie würde die letztere den wesentlichen Vortheil haben, indem sie dadurch erheblich vertieft würde. Die Intoxication würde als primäre Krankheitsursache bestehen bleiben. *Meine Meinung geht indess dahin, dass die Intoxications-theorie der Hülfe des Reflexes gar nicht bedarf; sie begäbe sich damit ihrer Originalität.* (!) Evenzoo is van de *Tetanie*, door Albu het „glänzendste Beispiel einer Auto-intoxication vom Magen-Darmcanal aus" genoemd [4]), ook na de onderzoekingen van Ewald u. Jacobsohn [5]) en van Albu [6]) die in de urine van

---

[1]) Ueber die Auto-intoxicationen u. s. w., S. 47.

[2]) Ibid. S. 83.

[3]) Ibid. S. 63.

[4]) Ibid. S. 54.

[5]) Ueber ptomaïnartige Körper im Harn. Berlin klin. Wochschr. 1894, N°. 2.

[6]) Ueber die Darstellung von Toxinen aus dem Harn. Berlin. klin. Wochschr., 1894, N°. 1.

Ueber die Ausscheidung toxischer Substanzen aus dem Organismus. Berlin klin. Wochsch., 1894, N°. 48.

lijders aan tetanie, na den aanval geloosd, alkaloïdachtige lichamen konden aantoonen, die in normale urine niet voorkomen, volstrekt niet bewezen, dat ze op vergiftiging berust.

Het zou ondoenlijk zijn, alle pathologische processen te bespreken, die men door auto-intoxicatie heeft trachten te verklaren, en de bedenkingen uiteen te zetten, die tegen deze meening zijn in te brengen: want er zijn slechts weinig ziekten, die men niet in den laatsten tijd aan zelfvergiftiging heeft toegeschreven. Bovendien heeft Albu van een groot aantal getracht waarschijnlijk te maken, dat zij in het hoofdstuk „Auto-intoxicationen des Intestinaltractus" tehuis behooren. De zwakke gronden waarmede hij deze opvatting verdedigt, bewijzen het beste, met hoe weinig recht het gebied der auto-intoxicatieleer dagelijks wordt uitgebreid.

Over één ziekteproces zouden wij nog gaarne een enkele opmerking maken, over het *myxoedeem* en de *cachexia strumipriva,* door Albu „ein exquisites Beispiel der Autointoxication durch Functionsbehinderung" genoemd [1]). De heerschende meening is, dat de glandula thyreoïdea in physiologische omstandigheden een stof zou produceeren, die sommige giftige stofwisselingsproducten onschadelijk maakt; wordt deze zelfstandigheid niet meer gevormd, hetzij ten gevolge van ziekte van de schildklier, hetzij na operatieve wegname van dat orgaan, dan zouden de toxische stofwisselingsproducten niet meer geneutraliseerd en het organisme vergiftigd worden. Deze opvatting wint meer en meer veld en dreigt de andere meening, reeds door Schiff uitgesproken en ook door Brissaud [2]) verdedigd, weldra geheel te zullen verdringen.

Naar het ons voorkomt ten onrechte; want voor laatstgenoemde theorie zijn gewichtige argumenten aan te voeren. Men moet zich daarbij voorstellen, dat de thyreoïdea

[1]) Loc. citat. S. 178.

[2]) Sem. médic., 1895, N°. 39.

een stof produceert, die voor het leven onontbeerlijk is. Het best denkt men zich deze zelfstandigheid als eene, die een prikkelende, stimuleerende werking op de stofwisseling uitoefent. Functionneert de klier niet of slecht, dan zal dientengevolge de stofwisseling gestoord en cachexie, ten slotte zelfs de dood het gevolg kunnen zijn. Dat deze theorie minder algemeenen ingang heeft kunnen vinden dan die der auto-intoxicatie is, meenen wij, niet moeielijk in te zien. De eerstgenoemde opvatting veronderstelt een stimuleerende werking op de levensverrichtingen der cellen; een werking waarvan men zich geen rekenschap kan geven, waarvan men geen analogon kent in de niet-levende natuur. De leer der auto-intoxicatie daarentegen brengt de functie der schildklier terug tot processen, die men kent of althans meent te kennen: Twee chemische lichamen, die elkander neutraliseeren, twee vergiften die elkander onschadelijk maken, kan men zich gemakkelijk voorstellen; men zou het *in vitro* kunnen nabootsen, indien men de stoffen slechts afgezonderd had.

De meening dat de glandula thyreoïdea eene de stofwisseling prikkelende zelfstandigheid produceert, vindt o.i. een belangrijken steun in het bestaan van sommige stoffen, die reeds in zeer kleine giften toegediend, een prikkelenden invloed op de ontwikkeling der weefselelementen uitoefenen, zooals de phosphor en het arsenik. Men mag wel als bewezen aannemen, dat het phosphor, in kleine giften toegediend, in staat is, vooral bij jeugdige individuen den beengroei te bevorderen. Op analoge wijze kan men zich voorstellen, dat het product der thyreoïdea op het zenuwstelsel zou inwerken. Deze hypothese verklaart ook, beter dan die van de vergiftiging, de therapeutische werking van het schildklierpoeder en de vergiftigingsverschijnselen die optreden, indien men daarvan te groote hoeveelheden toedient.

Zooveel is in ieder geval zeker, dat bij den tegenwoor-

digen stand van de physiologie der thyreoïdea, het niet aangaat de intoxicatie-hypothese van het myxoedeem als een bewezen leerstuk voor te stellen.

Wij komen derhalve tot het besluit, dat een aantal ziekelijke toestanden, waarvan men reeds te allen tijde meende, dat zij aan een retentie van schadelijke bestanddeelen in het lichaam hun ontstaan te danken hadden, op auto-intoxicatie berusten. Deze leer zonder nadere bewijsvoering ook op allerlei andere pathologische processen toe te passen, schijnt ons, bij den tegenwoordigen stand der wetenschap, ongeoorloofd.

Bouchard heeft zijnen denkbeelden, neergelegd in zijne „Lecons sur les auto-intoxications dans les maladies," zulk een schoone inkleeding gegeven, zijne redeneeringen zijn schijnbaar zóó eenvoudig, zijne gevolgtrekkingen zóó logisch, zijn betoog zóó overtuigend, dat zijne theorie bij eerste kennismaking zeer aannemelijk lijkt en allerwege werd aanvaard. Van naderbij gezien echter blijken de experimenteele bewijzen, waarop Bouchard het gebouw zijner auto-intoxicatieleer grondde ten eene male onvoldoende; noch hij, noch zijne leerlingen zijn er in geslaagd iets meer te leveren dan een stelsel van onbewezen en veelal onwaarschijnlijke hypothesen. Vooral in Frankrijk, maar tegenwoordig ook daarbuiten, bestaat de neiging de meest verschillende ziekten zonder eenige kritiek door auto-intoxicatie te verklaren; en terwijl Bouchard zelf dit moment slechts als ééne der ziektemakende oorzaken aanziet en nog een belangrijk aandeel in de pathogenese toeschrijft aan primaire voedingsstoornissen, aan zenuwwerking en aan infectie, worden deze — de infectie uitgezonderd — door een aantal zijner volgelingen als verouderde leerstukken op den achtergrond geschoven.

Gelijk eenige jaren geleden geen ziekte bestond, waarvoor men niet een bacil als oorzaak wist te vinden, zoo

berust in den tegenwoordigen tijd, naar de meening van een groot aantal medici, bijna elke pathologische toestand die geen infectieziekte is, op zelfvergiftiging. Zelfs Albu, die in de inleiding van zijn boek en in het slotwoord, tegen de tegenwoordige overdrijving waarschuwt, is zelf de eerste om allerlei symptomencomplexen en ziekten, zonder schijn of schaduw van bewijs en zelfs zonder gegrond vermoeden, als op auto-intoxicatie berustende, te verklaren.

Wij meenen dus, dat er ernstig gevaar bestaat, gelijk wij in de inleiding zeiden, dat „auto-intoxicatie" weldra tot een machtwoord zal worden, terwijl de eerste degelijke grondslag voor deze leer, naar wij in de vorige bladzijden trachtten aan te toonen, nog moet worden gelegd.

De voornaamste werken van Bouchard over ons onderwerp zijn:

Bouchard. Sur les poisons qui existent normalement dans l'organisme et en particulier sur la toxicité urinaire. C. r. Ac. Sc., 1886.

——. Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et le sommeil. C. r. Ac. Sc., 1886.

——. Influence de l'abstinence du travail musculaire et de l'air comprimé sur les variations de la toxicité urinaire. C. r. Ac. Sc. 1886.

——. Action des injections intra-veineuses d'urine sur la calorification. Arch. de Phys., 1889.

——. C. r. Soc. de Biol., 1882.

——. C. r. Soc. de Biol., 1884.

——. Traitement antiseptique des maladies infectieuses aigues. Congrès de Copenhague. (Rev. de Méd., 1884, p. 481.)

——. Indications thérapeutiques. Sem. méd., 1896, N°. 151.

——. Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887.

Een vrij volledige litteratuuropgave over urine-giftigheid geeft:

Guilhon. Recherches expérimentales sur les propriétés coagulantes et sur les propriétés toxiques de quelques urines physiol. et pathol. Thèse de Bordeaux, 1896.

Een eenigszins volledig overzicht te geven van de litteratuur over auto-intoxicatie is ondoenlijk. Wij laten daarom de opgave van de door ons geraadpleegde werken achterwege.

Een uitgebreide litteratuuropgave vindt men in:

Albu. Ueber die Auto-intoxicationen des Intestinaltractus. Berlin, 1895.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Men make onderscheid tusschen het begrip auto-intoxicatie en intoxicatie door de producten van pathogene microorganismen.

II.

De meening, dat de glandula thyreoïdea eene zelfstandigheid zou secerneeren, die zou belast zijn met het onschadelijk maken van giftige stofwisselingsproducten, is irrationeel.

III.

Als physiologische keukenzoutoplossing gebruike men bij zoogdieren eene oplossing van 0,9 % NaCl.

IV.

De giftige eigenschappen van het chloras kalicus berusten deels op kali- deels op zoutwerking.

V.

Bij de vaststelling van het dieet houde men, meer dan tot nu toe geschiedt, rekening èn met de in elk geval vereischte verhouding van eiwitten, koolhydraten en vetten, èn met de calorieënbehoefte van den patient.

VI.

De Paramyoclonus multiplex is een zelfstandig ziektebeeld, niet een vorm van Hysterie, noch van Chorea.

VII.

De vergrooting van de hartdofheid bij chlorose is in vele gevallen het gevolg van retractie der longranden, welke niet veroorzaakt is door dilátatie van het hart.

VIII.

De gastrodiaphanie heeft voor het maagonderzoek geen waarde.

IX.

Bij vermeerderde gisting in het darmkanaal wende men geen darm-antiseptica aan, maar middelen, die geschikt zijn den darm van zijnen inhoud te ontlasten.

X.

De zoogenaamde „corde colique transverse", bij enteroptose een belangrijk diagnosticum genoemd, mist alle beteekenis.

XI.

Als hypnoticum bij toestanden van slapeloosheid, op psychische opwinding berustende, beproeve men in de eerste plaats het trional.

XII.

Een van de belangrijkste hulpmiddelen voor de differentieel-diagnose van febris typhoïdea, is het bloedonderzoek.

XIII.

De verklaring, die H. v. Meyer geeft van het mechanisme van het zitten „met over elkander geslagen beenen", is onjuist. (Arch. f. Anatomie 1890, S. 204).

XIV.

In het artikel van het Keuringsreglement (*Stsbl.* 1883, No. 151): „Bijziendheid te bepalen na opheffing van het accommodatievermogen of met een refractie-oogspiegel" diende het tweede lid: „*of met een refractie-oogspiegel*" te vervallen.

XV.

Bij acuut glaucoom verrichte men iridectomie; het eserine gebruike men slechts tot voorbereiding der operatie.

XVI.

Na cataract-operatie en iridectomie legge men — althans de eerste dagen — niet alleen op het geopereerde, maar ook op het gezonde oog een verband aan.

XVII.

Wanneer de aanwezigheid van etter in de pleuraholte is gebleken, verrichte men — tenzij de algemeene toestand van den patient chirurgisch ingrijpen contra-indiceert — zoo spoedig mogelijk radikale thoracotomie.

XVIII.

De vasthechting van den uterus aan de blaas, als operatieve behandeling van retroflectio uteri, verdient afkeuring.

XIX.

De miltvergrooting bij cirrhosis hepatis berust niet op stuwing.

XX.

De methode van de vriespuntsdaling ter aanwijzing van melkvervalsching (Winter, C. r. Ac. des Sc. 1895, No. 25) heeft geen praktische waarde.

XXI.

De strijd tusschen vitalisten en mechanisten is onvruchtbaar.